

**Entwicklung neuer radioaktiver Kupferkomplexe hoher Stabilität auf der Basis
sechszähliger 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Ingenieurin (FH) Stefanie Juran

geboren am 10. Mai 1981 in Lauchhammer

Gutachter: Prof. Dr. J. Steinbach
Prof. Dr. P. Comba
Prof. Dr. C. Hyna

Eingereicht am: 06. Juni 2008

Datum der Verteidigung: 06. November 2008

„Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden. Es ist nicht genug zu wollen,
man muss es auch tun.“

Johann Wolfgang von Goethe, 1749-1832

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG.....	1
2	THEORETISCHER TEIL	7
2.1	Kupferisotope in der Radiopharmazie: Stand der Forschung	7
2.1.1	Koordinationschemie des Kupfers.....	7
2.1.2	Isotopenvielfalt des Kupfers	8
2.1.3	Mannigfaltigkeit bifunktioneller Chelatoren zur Komplexierung radiopharmazeutisch relevanter Kupferisotope	10
2.1.4	⁶⁴ Cu-markierte Peptidkonjugate zur Tumordiagnostik und -therapie.....	16
2.1.5	⁶⁷ Cu-markierte Antikörperkonjugate zur Tumorthherapie	18
2.2	Neuartige Kupferchelatoren auf der Basis von Bispidin-Liganden.....	21
2.2.1	Eigenschaften und Darstellung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan abgeleiteten Verbindungen.....	21
2.2.2	Cu ^{II} -Komplexe mehrzähliger Bispidin-Liganden	26
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	32
3.1	Bispidin-Derivate mit variierenden Donorfunktionen.....	32
3.1.1	Darstellung mehrzähliger Bispidin-Liganden über die Mannich-Kondensation	32
3.1.2	Piperidone – Vielfalt an Bispidin-Vorstufen.....	33
3.1.3	Hexadentate Pyridin- und Imidazol-substituierte Bispidin-Liganden	40
3.2	Funktionalisierung des Liganden-Grundgerüsts mit kupplungsfähigen Domänen	49
3.3	Funktionalisierung mehrzähliger Bispidin-Derivate mit Linkerdomänen.....	60
3.4	Kupplung von Modellpeptidfragmenten an das Bispidin-Grundgerüst	67
3.4.1	Untersuchungen zur Kupplung des Peptidfragments NT(8-13) an ausgewählte Bispidin-Derivate.....	68
3.4.2	Kupplung des biologisch aktiven Peptidfragments BBN(7-14) an Bispidin-Liganden	73
3.5.	Untersuchungen zur Radiomarkierung des Bispidin-Chelatsystems mit ^{64/67} Cu.....	75

3.5.1	Entwicklung einer Markierungsstrategie am Beispiel der Bispidin-Liganden <u>9a</u> , <u>18</u> und <u>22</u>	75
3.5.2	<i>In-vitro</i> -Charakterisierung hexadentater Pyridyl-substituierter Bispidin-Derivate...	78
3.5.3	Radiomarkierung und <i>In-vitro</i> -Charakterisierung des Bispidin-Bombesin-Peptidkonjugats	83
3.5.4	<i>In-vivo</i> -Untersuchungen ⁶⁴ Cu-markierter Bispidin-Derivate	85
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	91
5	EXPERIMENTELLER TEIL	97
5.1	Materialien, Geräte, Methoden.....	97
5.2	Synthesevorschriften und analytische Daten der Verbindungen <u>1-34</u>	100
5.2.1	Darstellung der Piperidon-Derivate <u>1-8</u>	100
5.2.2	Darstellung der hexadentaten Bispidin-Derivate <u>9-34</u>	107
5.2.2.1	Synthesevorschriften der Liganden <u>9-17</u>	107
5.2.2.2	Darstellung der reduzierten Bispidin-Liganden <u>18-21</u>	115
5.2.2.3	Darstellung der Bispidin-Derivate <u>22-24</u>	118
5.2.2.4	Darstellung der Verbindungen <u>25-30</u>	121
5.2.2.5	Darstellung der Peptidkonjugate <u>31-34</u>	126
5.2.2.6	Synthese und Charakterisierung der Cu ^{II} -Komplex-Verbindungen.....	129
5.2.2.7	Untersuchungen zur Radiomarkierung mit ^{64/67} Cu	129
6	LITERATURVERZEICHNIS	132
7	ANHANG	138
7.1	Abkürzungsverzeichnis	138
7.2	Kristallografische Daten der Bispidin-Verbindungen und Cu ^{II} -Komplexe	140
7.3	Bioverteilungsdaten	174
	PUBLIKATIONEN/ BEITRÄGE ZU FACHKONFERENZEN	177
	DANKSAGUNG	181
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	183

1 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG

Die Entdeckung der natürlichen Radioaktivität geht auf den französischen Physiker Henri Becquerel im Jahre 1896 zurück. Becquerel erbrachte den Nachweis, dass bestimmte in der Natur vorkommende Stoffe eine Strahlung aussenden, die über Entfernungen hinweg und außerdem durch lichtundurchdringliches Papier hindurch fotografische Platten schwärzen [1, 2]. Diese Eigenschaft sollte schon bald in der Medizin Anwendung finden [3].

Den Weg zur Radiopharmazie ebnete der „Vater der Nuklearmedizin“ – George de Hevesy. Er fand wenig später heraus, dass es mit einer verschwindend geringen Menge eines radioaktiven Isotops möglich ist, Transportprozesse zu analysieren [4]. Mit Hilfe des sogenannten *Tracer-Prinzips* können somit Informationen über Stoffwechselvorgänge im Körper zugänglich gemacht werden [3, 5].

Die *Radiopharmazie* stellt eine Brücke zwischen Medizin und Chemie dar und impliziert den Einsatz radioaktiv markierter Substanzen zur Funktions- und Lokalisationsdiagnostik sowie zur zielgerichteten Therapie.

Während die Aussagekraft konventioneller Methoden zur hochauflösenden Bildgebung – wie beispielsweise Ultraschall, Röntgendiagnostik, Computer- oder Magnet-Resonanz-Tomografie – auf anatomisch-strukturelle Eigenschaften beschränkt ist, bieten nuklearmedizinische Verfahren die Möglichkeit, Informationen über biochemische und pathophysiologische Prozesse zu erhalten.

So besteht die Option, mit Hilfe von SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) und PET (Positron-Emission-Tomography) Stoffwechselfunktionen und -anomalien mit zeitlicher Auflösung *in-vivo* zu visualisieren [5, 6].

Der Anteil diagnostischer Anwendungen in der Nuklearmedizin liegt im Vergleich zur Radiotherapie weitaus höher. Die Basis der *Radiodiagnostik* bildet mit etwa 90% aller SPECT-Untersuchungen der γ -Strahler ^{99m}Tc . Dieses Radionuklid zeichnet sich durch eine günstige Halbwertszeit ($t_{1/2} = 6,0 \text{ h}$), eine gut detektierbare γ -Strahlung bei 140 keV und des Weiteren durch die kostengünstige Verfügbarkeit über ein Generatorsystem aus [7]. Die Funktionsdiagnostik der Schilddrüse mit ^{99m}Tc]Pertechnetat, die Lungenperfusionenuntersuchung mit ^{99m}Tc -markierten Albuminpartikeln oder auch die Skelettszintigrafie unter Verwendung des Tracers ^{99m}Tc]MDP repräsentieren nur ausgewählte Beispiele der Vielfalt an diagnostischen Möglichkeiten [5].

Im Rahmen der PET-Diagnostik werden Positronen-emittierende Radionuklide zur quantitativ-funktionalen Bildgebung genutzt, wobei vorrangig ^{18}F -markierte Verbindungen ($t_{1/2} = 109,8 \text{ min}$) zum Einsatz kommen: Dabei erfolgt die Visualisierung von Primärtumoren und Metastasen zu 80% unter Einsatz des Radiopharmakons $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ – ^{18}F -markierter Desoxyglukose. Ferner eignet sich dieses radiomarkierte Präparat zur Untersuchung des myokardialen Stoffwechsels, wobei der stattfindende Mechanismus auf dem Prozess des „metabolischen *Trappings*“ basiert. Weitere in der PET Anwendung findende Radionuklide sind ^{11}C ($t_{1/2} = 20,4 \text{ min}$), ^{15}O ($t_{1/2} = 2,04 \text{ min}$) oder in geringerem Umfang auch ^{13}N ($t_{1/2} = 9,96 \text{ min}$), deren Produktion aufgrund der kurzen Halbwertszeit vor Ort an einem Zyklotron erfolgt. Das Radiopharmakon $[^{11}\text{C}]\text{Acetat}$ wird beispielsweise zur Untersuchung der Aktivität des oxidativen Myokardstoffwechsels genutzt [5].

Die Aufgabe von *Radiotherapeutika* besteht darin, therapeutisch wirksame Radionuklide mit hoher spezifischer Aktivität und Spezifität an erkranktes Gewebe zu transportieren [8]. Die Anreicherung der Radiotherapeutika kann dabei durch das Ausnutzen lokal veränderter physiologischer Parameter – wie beispielsweise die biochemische Bindung von Liganden an Rezeptoren (Proteine, Antigene, etc.) – erfolgen. Bei der Entwicklung von Radiotherapeutika sind eine hohe chemische, metabolische und radiolytische Stabilität sowie eine spezifische Anreicherung der Radiopharmaka am Zielort von besonderer Bedeutung [9]. Weitere Herausforderungen beim Design hoch selektiver therapeutisch wirksamer Radiopharmaka bestehen in der Maximierung der Verweilzeit der radioaktiven Spezies am Zielort sowie der Einstellung einer optimalen Biokinetik und -distribution des entsprechenden Pharmakons [8]. Diese hohen Anforderungen an Radiotherapeutika begründen die geringe Zahl derzeitiger Anwendungen. Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ ist der bekannteste und weltweit häufigste Einsatz von Radioaktivität zur Zerstörung krankhaften Gewebes. Als ein modernes Radiotherapeutikum ist das Präparat Zevalin[®] seit dem Jahr 2004 in Deutschland zugelassen und wird zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (Lymphdrüsenkrebs) eingesetzt. Dieses Verfahren folgt dem Prinzip der Radioimmuntherapie und beruht auf der spezifischen Bindung des ^{90}Y -markierten Antikörpers Ibritumomab an das CD-20-Antigen, welches auf B-Zellen krankhaften lymphatischen Gewebes überexprimiert wird [9, 10].

Eine weitere Herausforderung auf dem Weg zur Entwicklung neuer therapeutischer Werkzeuge stellt die Wahl eines geeigneten Radionuklids unter Berücksichtigung kernphysikalischer Eigenschaften wie Halbwertszeit, Strahlungsart- und Energie aber auch der Verfügbarkeit dar.

Derzeitige radiotherapeutische Anwendungen basieren fast ausschließlich auf dem Einsatz β -Partikel emittierender Radionuklide [11].

Diese Teilchenstrahler verursachen eine homogene Strahlendosis, welche durch den „Kreuzfeuer-Effekt“ [12] auch bei heterogenem Tumorgewebe gewährleistet wird. ^{90}Y -markierte Radiopharmaka bilden gegenwärtig den Forschungsschwerpunkt in klinischen Studien, jedoch erweist sich die hohe Knochenaffinität von freiem ^{90}Y sowie das Fehlen einer zur Visualisierung und Dosimetrie erforderlichen γ -Linie als nachteilig. β^- -Teilchen besitzen im Vergleich zu α - oder Augerelektronen-Emittern einen geringen Linear-Energy-Transfer (LET). Der für jedes Radionuklid spezifische LET repräsentiert ein Maß für die Energieabgabe pro Weglänge im Gewebe: Je höher der Wert dieses Parameters, desto mehr Gewebe wird pro Zerfall zerstört [9]. Aus diesem Grund besteht bei β^- -Strahlern die Notwendigkeit, eine hohe Radionuklidkonzentration im Tumor zu erzielen. Der „Kreuzfeuer-Effekt“, welcher durch die verhältnismäßig große Reichweite (1-12 mm) der β^- -Teilchen im Gewebe verursacht wird (vgl. Abbildung 1), erschwert dabei eine zielgerichtete, lokal begrenzte Therapie [11].

α -Strahlung – wie beispielsweise vom ^{211}At – ist durch eine hohe Ionisationsdichte und eine kurze Reichweite gekennzeichnet. Infolgedessen wirken diese Teilchenstrahler im Bereich weniger Zellen und eignen sich somit vorwiegend zur Behandlung kleiner Tumore. Aufgrund des hohen LET sind α -Partikel in der Lage, einen erheblichen Grad an Zytotoxizität zu erzeugen, wobei ein gezieltes Targeting die Strahlenbelastung des gesunden Gewebes weitestgehend gering hält. Derzeit begrenzt sowohl die Verfügbarkeit von α -Strahlern als auch das Targeting deren Anwendungspotential [8].

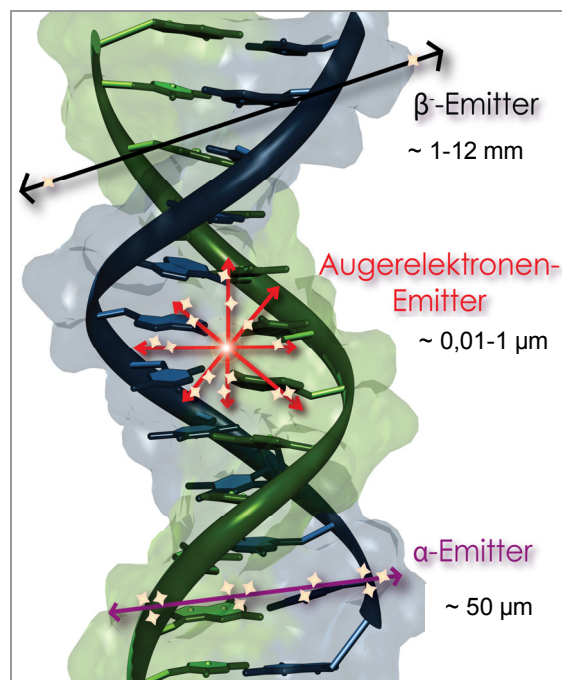


Abbildung 1. Lokale Ionisationsdichte von α -, β^- und Augerelektronenemittern (nach Kassis et al., 2005)

Aufgrund der kurzen Reichweite ihrer Strahlung erfordern Augélektroden-Emitter zur Erzielung einer zytotoxischen Wirkung einen direkten Kontakt mit der DNA. Um eine hohe radiotherapeutische Effektivität zu erreichen, müssen diese Teilchenstrahler in jede Tumorzelle internalisiert und direkt an den Zellkern gebracht werden.

Ein weiteres Kriterium, das bei der Wahl des Teilchenstrahlers zu berücksichtigen ist, stellt dessen physikalische Halbwertszeit dar, die mit der biologischen Halbwertszeit des Radiopharmakons korrelieren sollte [8, 9, 13].

Tabelle 1: Kernphysikalische Eigenschaften therapeutisch relevanter Radionuklide [9]

Art der Strahlung	Radionuklid ($t_{1/2}$)	Reichweite [μm] (Zelldurchmesser)	Energiebereich [MeV] (LET [$\text{keV}/\mu\text{m}$])
Augélektroden	^{125}I (60,5 d), ^{111}In (2,8 d), ^{77}Br (2,4 d)	0,01 – 1,0 ($\ll 1$)	$10^{-5} - 10^{-2}$ (4 – 26)
α	^{211}At (7,2 h), ^{212}Bi (61,0 min), ^{213}Bi (45,6 min)	~ 50 (≤ 10)	2 -10 (80)
β^-	^{188}Re (16,9 h), ^{90}Y (64,1 h), ^{67}Cu (61,9 h), ^{153}Sm (46,7 h)	50 - 12000 (≤ 1000)	0,05 -2,5 (0,2)

Tabelle 1 gibt eine Zusammenfassung über kernphysikalische Eigenschaften ausgewählter therapeutisch relevanter Radionuklide. Ein beachtlicher Vorteil metallischer Radionuklide resultiert aus deren Vielfalt: So besteht die Möglichkeit, für jeden relevanten Messzeitraum ein nahezu optimales Radionuklid mit den günstigsten Zerfallseigenschaften auszuwählen. Die Entwicklung neuer targetspezifischer Metall-tragender Radiopharmaka basiert dabei überwiegend auf der Verwendung der Radionuklide ^{90}Y , $^{186/188}\text{Re}$, ^{177}Lu , ^{153}Sm und ^{67}Cu . So können metastasierende oder inoperable neuroendokrine Tumoren, welche den Somatostatinrezeptor 2 (SSR2) überexprimieren, seit längerer Zeit mit dem Radiotherapeutikum [^{90}Y]DOTA-Tyr³-Octreotid ([^{90}Y]DOTATOCTM) behandelt werden [9, 11, 13].

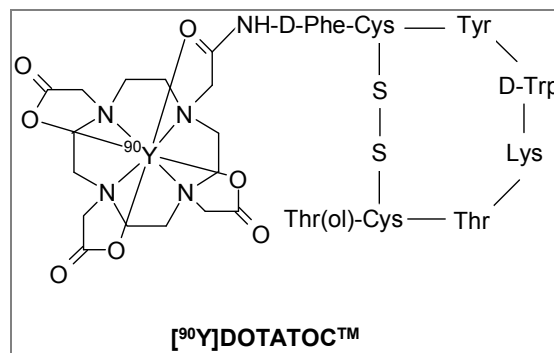


Abbildung 2. Strukturchemischer Aufbau des Radiotherapeutikums [^{90}Y]DOTATOCTM

Die Entwicklung neuartiger bifunktioneller Chelatorsysteme, welche einerseits das Metall koordinativ binden und andererseits durch kupplungsfähige Domänen biofunktionalisierbar sind, stellt einen grundsätzlichen Forschungsaspekt der Radiopharmazie dar. Ferner besteht die Anforderung nach geeigneten Targetstrukturen, die es erlauben, Tumore oder Erkrankungen selektiv zu erkennen und zielgerichtet zu behandeln. Biomoleküle, welche mit dem ausgewählten Target in Wechselwirkung treten, können beispielsweise spezifische Peptidsequenzen, Antikörper oder auch Aptamere sein. Diese bioaktiven Strukturen werden mit Hilfe eines entsprechenden Linkers an die zytotoxischen Radiometallkomplexe gekoppelt, wobei zur kovalenten Bindungsknüpfung reaktive Gruppen wie beispielsweise Aktivester, Isothiocyanate, Maleinimide oder auch Carbonsäureanhydride Verwendung finden. Der Linker sollte weiterhin über die Funktion der gezielten Steuerung pharmakokinetischer und struktureller Eigenschaften des gesamten Radiometallpharmakons verfügen [14].

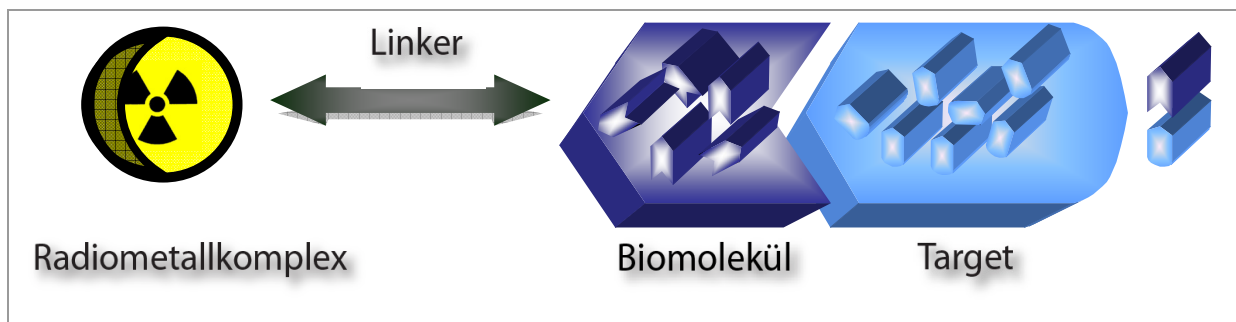


Abbildung 3. Schematische Darstellung eines Radiometallpharmakons

Entsprechende Radiometallpharmaka können sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Anwendungen geeignet sein. Die stabile Einkapselung therapeutischer Radionuklide in geeignete Chelatorsysteme mit dem Ziel, krankhaftes Gewebe zu zerstören, wird dabei als Endo-Radionuklid-Therapie bezeichnet.

Kupferisotope rücken aufgrund ihrer günstigen kernphysikalischen Eigenschaften immer weiter in den Fokus radiopharmazeutischer Forschungsansätze. Es existiert eine Reihe von Kupferisotopen, wobei ^{64}Cu und ^{67}Cu als sogenanntes „matched-pair“ (= Radionuklidpaar) sowohl zur Diagnose als auch zur Therapie von Tumorerkrankungen Einsatz finden können. Die Entwicklung neuartiger Komplexbildner für Kupferisotope stellt ein intensiv bearbeitetes Forschungsgebiet dar. Jedoch ist es bisher nicht gelungen, Liganden zu konzipieren, die alle erforderlichen radiopharmazeutischen Voraussetzungen – wie eine leichte Zugänglichkeit, eine Konjugationschemie unter milden Bedingungen sowie hohe Markierungsausbeuten und *In-vivo*-Stabilitäten – erfüllen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Entwicklung neuartiger Chelatoren zur Komplexierung der Kupferisotope ^{64}Cu und ^{67}Cu im Hinblick auf einen Einsatz in der Tumordiagnose und/oder -therapie liefern. Ziel ist es, das Potential mehrzähliger Bispidin-Liganden (Bispidine = Derivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans) als neue Verbindungs-klasse zur stabilen Einkapselung radioaktiver Kupferisotope zu bewerten.

- Zunächst besteht die Aufgabe darin, das Bispidin-Grundgerüst mit variablen Pyridyl- und Imidazolyl-Donoreinheiten zu modifizieren und die dargestellten hexadentaten Vertreter umfassend zu charakterisieren. Außerdem soll der Einfluss verschiedener Donorfunktionalitäten auf das Komplexbildungsverhalten und die Stabilität der Cu^{II} -Komplexe studiert werden.
- Einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit stellt die Funktionalisierung ausgewählter Bispidin-Liganden mit variablen Linkerfunktionen als Basis der Anbindung bioaktiver Targetstrukturen (Peptidsequenzen, Antikörperfragmente) dar.
Die Konjugationschemie von Bispidin-Derivaten soll anhand kleiner Biomoleküle (Bombesin, Neurotensin) erprobt und etabliert werden.
- Ferner besteht die Aufgabe in der Erarbeitung einer Markierungsstrategie dieser Stoffklasse mit $^{64/67}\text{Cu}$. Die synthetisierten Chelatoren und die Peptidkonjugate sollen radiopharmakologisch *in-vitro* (Stabilitätstests) und *in-vivo* (Bioverteilungsstudien, Kleintier-PET-Aufnahmen) charakterisiert werden.

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 Kupferisotope in der Radiopharmazie: Stand der Forschung

2.1.1 Koordinationschemie des Kupfers

Der lateinische Name des Elementes Kupfer („*Cuprum*“) geht auf dessen Entdeckung als „*Aes Cyprium*“ – Erz von der Insel Zypern – zurück. Nach Eisen und Zink ist Kupfer das dritthäufigste Spurenmetall im menschlichen Organismus und Bestandteil zahlreicher Enzyme und Proteine. Das Vorkommen von Kupfer in der Erdkruste wird mit etwa 58 ppm angegeben, wobei es als Gemisch der beiden stabilen Isotope ^{63}Cu (69%) und ^{65}Cu (31%) vorliegt. Radioaktive Kupferisotope weisen Massenzahlen im Bereich von 60 bis 70 auf und verfügen über Halbwertszeiten im Bereich von 3,2 Sekunden (^{58}Cu) bis 61,9 Stunden (^{67}Cu).

Aufgrund seiner Elektronenkonfiguration kann Kupfer die Oxidationsstufen +1 bis +4 annehmen, jedoch dominieren in stabilen Kupfer-Komplexverbindungen die Oxidationszahlen +1 und +2. Das d^{10} konfigurierte Cu^+ bildet diamagnetische Komplexverbindungen ohne Ligandenfeldstabilisierungsenergie, wobei die Tetraedergeometrie favorisiert wird. Cu^+ bevorzugt als Liganden hauptsächlich weiche polarisierbare Donoratome wie beispielsweise Kohlenstoff in Isocyaniden, ungeladener Schwefel in Thioethern (z. B. Methionin), Phosphor in Phosphanen oder auch Schwefel-Anionen von Thiolaten (z. B. Cystein). Die niedrige Stabilität vieler Cu^+ -Komplexe unter physiologischen Bedingungen schließt *In-vivo*-Anwendungen weitgehend aus [15].

Cu^{2+} kann nach dem HSAB-Konzept von Pearson als „*borderline*“ Element eingeordnet werden. Cu^{II} -Komplexe weisen die Koordinationszahlen vier, fünf und sechs auf und favorisieren meist Stickstoff-haltige Liganden wie Amine, Imine oder Heteroaromaten wie Pyridine, Bipyridine oder Imidazole. Die d^9 -Konfiguration bei den paramagnetischen Cu^{II} -Komplexen ist aufgrund des Jahn-Teller-Effektes [16] häufig durch eine tetragonale Verzerrung der Koordinationsgeometrie gekennzeichnet. Infolgedessen ergibt sich bei einer oktaedrischen Geometrie eine Elongation axialer Liganden, wodurch es im Extremfall zum Verlust der Liganden entlang der z-Achse und damit zu einer quadratisch-planaren bzw. quadratisch-pyramidalen Struktur der entsprechenden Cu^{II} -Komplexe kommt. Hinsichtlich der Entwicklung neuer radiopharmazeutischer Agenzien verfügt Cu^{2+} über ein weitaus größeres Potential als Cu^+ [15, 17].

2.1.2 Isotopenvielfalt des Kupfers

Die Entwicklung von Kupferradionuklid-markierten Radiopharmaka ist in den letzten Jahren durch eine Reihe wichtiger Einflussfaktoren forciert worden. Der Einsatz von Tracerverbindungen – sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Zwecke – beschränkt sich gegenwärtig auf wenige etablierte Komplexbildner wie DOTA oder ATSM. Die nuklearen Eigenschaften verfügbarer Kupferisotope und die Weiterentwicklung entsprechender Herstellungsverfahren haben die Zahl der Studien zum Einkapseln dieser Radionuklide in kleine funktionalisierte Moleküle intensiviert. Die vielfältige Palette an Kupferisotopen enthält einerseits Positronen-emittierende Radionuklide wie ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu und ^{64}Cu , die einen Einsatz zur Funktionsdiagnostik in der Positronen-Emissions-Tomografie erlauben. Andererseits nehmen Partikel-emittierende Radionuklide wie ^{64}Cu oder ^{67}Cu eine bedeutende Position im Hinblick auf eine Anwendung in der Endo-Radionuklid-Therapie ein [18, 19].

Tabelle 2: Kernphysikalische Eigenschaften von Kupferradionukliden [20, 21]

Isotop	$t_{1/2}$	Kernreaktion	Umwandlungsarten			
			β^- [MeV, %]	β^+ [MeV, %]	EC [%]	γ [MeV, %]
^{60}Cu	23,4 min	^{60}Ni (p,n) ^{60}Cu , Zyklotron	-	3,92, 6 3,00, 18 2,00, 69	7,4	0,85, 15 1,33, 80 1,76, 52 2,13, 6
^{61}Cu	3,32 h	^{61}Ni (p,n) ^{61}Cu , Zyklotron ^{64}Zn (p, α) ^{61}Cu , Zyklotron	-	1,22, 69	40	0,284, 12 0,38, 3 0,511, 120
^{62}Cu	9,76 min	^{62}Zn ^{62}Cu , Generator	-	2,91, 97	2	0,511, 194
^{64}Cu	12,7 h	^{64}Ni (p,n) ^{64}Cu , Zyklotron ^{nat}Zn (n,p) ^{64}Cu , Reaktor ^{68}Zn (p, xn) ^{64}Cu , Zyklotron Nebenprodukt	0,578, 39	0,653, 17,4	41	1,35, 0,6 0,511, 35
^{67}Cu	61,9 h	^{68}Zn (p,2p) ^{67}Cu , Zyklotron ^{70}Zn (p, α) ^{67}Cu , Zyklotron	0,377, 57 0,468, 22 0,562, 20	-	-	0,091, 7 0,093, 16 0,185, 49

Tabelle 2 gibt einen Überblick zur Verfügbarkeit und der Strahlungseigenschaften nuklearmedizinisch interessanter Kupferisotope.

Die längerlebigen Isotope ^{64}Cu und ^{67}Cu stehen aufgrund ihrer günstigen nuklearen Eigenschaften im Mittelpunkt derzeitiger Studien [20].

Beide Isotope sind durch eine lange Forschungsgeschichte gekennzeichnet: als Tracer zur Untersuchung der Kupferakkumulation, des -metabolismus und der -ausscheidung oder auch zur Bewertung von mit WILSONschen Krankheit betroffenen Patienten [21, 22].

^{67}Cu ($t_{1/2} = 61,9$ h) emittiert sowohl β^- -Partikel mit einer maximalen Energie von 0,562 MeV als auch Photonen mit 0,091, 0,093 und 0,185 MeV. Folglich besitzt dieses Isotop, mit einer mittleren Reichweite im Gewebe von ≤ 1 mm, ein erhebliches Potential zur internen Radiotherapie kleiner Tumore [23]. Ferner kann während der Therapie eine Kontrolle der Radionuklidverteilung mittels Gammaszintigrafie erfolgen.

^{64}Cu wird hauptsächlich als PET-Isotop zu diagnostischen Zwecken – dabei speziell zur Überwachung langsamer biochemischer Prozesse, wie Protein- und Peptidinteraktionen mit zellulären Targets – diskutiert [24]. Dieses Radionuklid kann aufgrund seiner Partikelemission (39% β^- -Strahlung, 0,578 MeV; 17,4% β^+ -Strahlung, 0,653 MeV) jedoch auch für einen therapeutischen Ansatz in Erwägung gezogen werden.

Ein Vergleich der kernphysikalischen Eigenschaften der Isotope ^{64}Cu und ^{67}Cu ergibt, ohne Berücksichtigung der spezifischen Halbwertszeiten, eine nahezu identische Strahlendosis pro Gewebenvolumen für beide Radionuklide [25]. ^{67}Cu weist jedoch durch die längere Halbwertszeit günstigere Anwendungseigenschaften auf. Unter der Voraussetzung einer langen biologischen Halbwertszeit der Verbindung korreliert die vergleichsweise kürzere Halbwertszeit von ^{64}Cu weniger mit der für therapeutische Zwecke zu erzielenden hohen Strahlendosis über einen längeren Zeitraum. Um unter Einsatz des Radionuklids ^{64}Cu eine vergleichbare therapeutisch wirksame Dosis im Zielgewebe zu erreichen, müssten mehrere Einzeldosen verabreicht werden.

2.1.3 Mannigfaltigkeit bifunktioneller Chelatoren zur Komplexierung radiopharmazeutisch relevanter Kupferisotope

Die Synthese, Charakterisierung und Evaluierung von Komplexbildnern für Kupferisotope im Hinblick auf einen radiopharmazeutischen Einsatz ist ein intensiv bearbeitetes und in rascher Entwicklung begriffenes Forschungsgebiet. Folgende Aspekte haben diese Forschungsaktivitäten intensiviert:

- der günstige Bereich kernphysikalischer Eigenschaften, der durch Kupferisotope repräsentiert wird,
- die facettenreiche Koordinationschemie, welche beim Design radiopharmazeutischer Agenzien ausgenutzt werden kann,
- die stetige Weiterentwicklung von Herstellungstechniken für Kupferisotope,
- die synthetische Zugänglichkeit und Modifizierbarkeit der entsprechenden Chelatoren mit zielsuchenden Einheiten,
- die hohen Markierungsausbeuten und spezifischen Aktivitäten sowie *In-vitro*- und *In-vivo*-Stabilitäten der jeweiligen radioaktiven Cu^{II}-Komplexe [19].

Neben den klassischen Komplexbildnern für Cu²⁺ wie EDTA, DTPA, Porphyrin- und Phenanthrolin-Derivaten [20, 21, 24] sind derzeitige Forschungsaktivitäten zur Entwicklung neuer bifunktioneller Chelatoren auf Bis(thiosemicarbazone), Makrocyclische Polyamine und Polyaminocarbonsäuren sowie 1,3,5-Triaminocyclohexan-Derivate forciert.

Die Bezeichnung *bifunktionell* impliziert zwei wesentliche Aspekte:

- Einerseits besitzt der entsprechende Chelator die Aufgabe, das Radionuklid schnell, stabil und quantitativ im mikro- bis nanomolaren Konzentrationsbereich zu komplexieren. Daher sollte die Koordination unter milden, wässrigen Bedingungen und überdies Metall-Ligand-spezifisch erfolgen.
- Andererseits erlaubt die Kupplung der entsprechenden Cu^{II}-Komplexe an Target-spezifische Agenzien eine zielgerichtete Beeinflussung der Bioverteilung [15, 20].

In den letzten Jahren ist eine Reihe von Forschungsprojekten auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Chelatoren zur stabilen Fixierung von Kupferisotopen erfolgt, bei denen insbesondere Stickstoff-haltige Donorliganden dominieren.

Bis(thiosemicarbazon)-Liganden

Kupferradionuklid-tragende Bis(thiosemicarbazon)-Derivate eignen sich als radiopharmazeutische Agenzien vorwiegend zum Imaging von Hypoxie und myokardialer sowie cerebraler Perfusion [26]. Hypoxie stellt dabei ein typisches pathophysiologisches Charakteristikum solider Tumoren dar, welches bei einer Vielzahl von bösartigen humanen Karzinomen auftritt. Durch unkontrolliertes Zellwachstum und eine unzureichende Vaskularisation ist die Sauerstoffkonzentration in Tumoren dabei signifikant niedriger als im angrenzenden Normalgewebe [24]. Hypoxisches Gewebe besitzt demnach eine geringere Strahlungssensibilität gegenüber ionisierender Strahlung und Chemotherapie [27].

Die am häufigsten studierten Radiokupfer-Bis(thiosemicarbazon)-Derivate sind ATSM und PTSM, deren antitumorale Aktivität seit den 60er Jahren referiert ist [23].

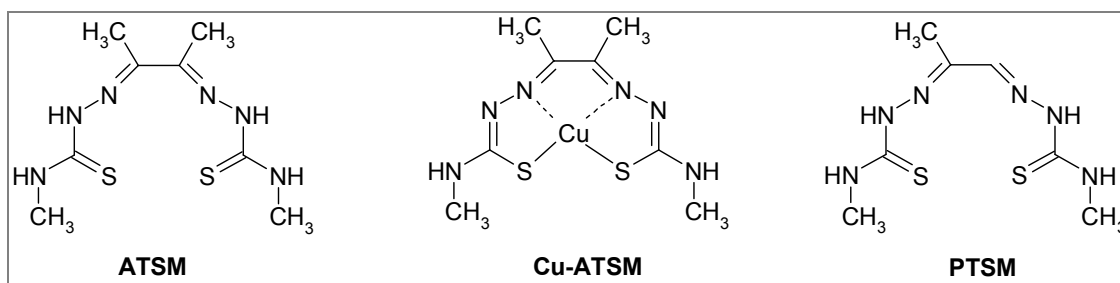


Abbildung 4. Strukturen der Bis(thiosemicarbazon)-Derivate ATSM und PTSM

Die neutralen Cu^{II}-Komplexe dieser Liganden sind durch eine geringe Molekularmasse, eine hohe Membranpermeabilität, niedrige Redoxpotentiale und eine schnelle Aufnahme sowie Ausscheidung aus normoxischen Zellen charakterisiert [24]. Bis(thiosemicarbazon)-Metallkomplexe sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen und daher aussichtsreiche Kandidaten für die Entwicklung neuartiger Hirn-Imaging-Agenzien [28].

Ausführliche Studien zur Evaluierung von [⁶⁴Cu]ATSM als Hypoxie-Marker erfolgten in den letzten Jahren durch Lewis und Dearling [29-31]. Dieser radiomarkierte Cu^{II}-Komplex weist ein selektiv hypoxisches Zellaufnahmeverhalten auf, wenngleich der jeweilige Grad der Anreicherung stark mit der Tumorart differiert [27]. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass die Aufnahme des Tracers vom Partialsauerstoff-Druck abhängt und eine höhere Retention der Verbindung in hypoxischen Arealen nachzuweisen ist [29].

Ferner fanden erste orientierende Versuche zur Bewertung von [⁶⁴Cu]ATSM als Radiotherapeutikum an Hamstern statt. Die Ergebnisse deuteten auf eine Inhibierung des Tumorwachstums sowie eine verlängerte Überlebensrate der Tumor-tragenden Tiere, unter Einsatz des Tracers [⁶⁴Cu]ATSM, hin [26].

^{62}Cu -markiertes ATSM wurde bereits in klinischen Studien mit sechs Lungenkrebs-Patienten evaluiert. Dabei konnte der Komplex klare visuelle Aussagen über Krebsläsionen vermitteln [32].

Klinische Studien an vierzehn Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom zeigten unter Einsatz des Tracers [^{60}Cu]ATSM einen hohen Kontrast zwischen hypoxischen und normoxischen Zellen und lieferten überdies klinisch relevante Informationen zur Tumor-Oxygenierung [33].

Im Gegensatz zu ATSM weist der Chelator PTSM eine relativ unspezifische Anreicherung in hypoxischen Zellen auf und steht deshalb vorwiegend im Mittelpunkt von Untersuchungen zur Prävention des Tumorwachstums [24]. [^{62}Cu]PTSM fand bei der Darstellung des cerebralen Blutflusses Anwendung und könnte zukünftig bei der Evaluierung der Tumor-Perfusion zum Einsatz kommen [28]. Nachteil dieses Tracers ist jedoch die hohe Lipophilie, aus der eine erhöhte Leberaufnahme und eine langsame Ausscheidung aus dem Körper resultiert [34].

Makrocyclische Polyamine und Polyaminocarbonsäuren

Makrocyclische Liganden und deren Komplexe verfügen über ein breites Anwendungsgebiet in den biomedizinischen Wissenschaften und der Radiopharmazie [35]. Azamakrocyclen besitzen gegenüber acyclischen Verbindungen wie EDTA und DTPA eine Reihe von Vorteilen: Eine optimale Bindungsumgebung für Cu^{2+} -Ionen unter Beibehaltung einer schnellen Kinetik der Komplexbildung ergibt im Allgemeinen eine erhebliche Resistenz dieser Komplexe hinsichtlich eines *In-vivo*-Ligandenaustauschs [36]. Hierbei bedingt die geometrische Einschränkung der Makrocyclen eine Stabilitätserhöhung der entsprechenden Metallkomplexe [15].

Cyclam bildet in wässriger Lösung einen der bisher thermodynamisch als auch kinetisch stabilsten Komplexe mit Cu^{2+} , der in einer quadratisch-planaren Konformation mit jeweils zwei gleich langen Cu-N-Abständen vorliegt [37]. Sowohl *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien weisen auf eine extrem hohe Stabilität des ^{64}Cu -markierten Cyclam-Komplexes hin. Im Rattenplasma durchgeführte Stabilitätstests zeigten eine Dissoziationsrate des Cu^{2+} -Ions vom Chelator von 0,5% innerhalb eines Zeitintervalls von 24 Stunden. Nachteile dieses Liganden sind jedoch niedrige Markierungsausbeuten (~ 30%) und der hohe Synthesaufwand bezüglich der Einführung kupplungsfähiger Domänen [23].

Mit dem Ziel der selektiven Funktionalisierung des makrocyclischen Grundgerüsts mit Linkern oder auch zielsuchenden Biomolekülen forcierten sich die Forschungsaktivitäten auf die Carboxylgruppen-tragenden Chelatoren DOTA und TETA.

Der Cu^{II} -DOTA-Komplex nimmt eine verzerrt oktaedrische Form an, wobei Cu^{2+} mit zwei der makrocyclischen Stickstoffatome in äquatorialer Ebene sowie zwei Carboxylsauerstoff-Donoren in *cis*-Position koordiniert. Die verbleibenden Stickstoffatome befinden sich in axialer Position unterhalb der Oktaederebene [24]. In den vergangenen Jahren erfolgte eine Vielzahl an Untersuchungen zur Stabilität und Modifizierung der Strukturparameter dieser Ligandenklasse [20, 23].

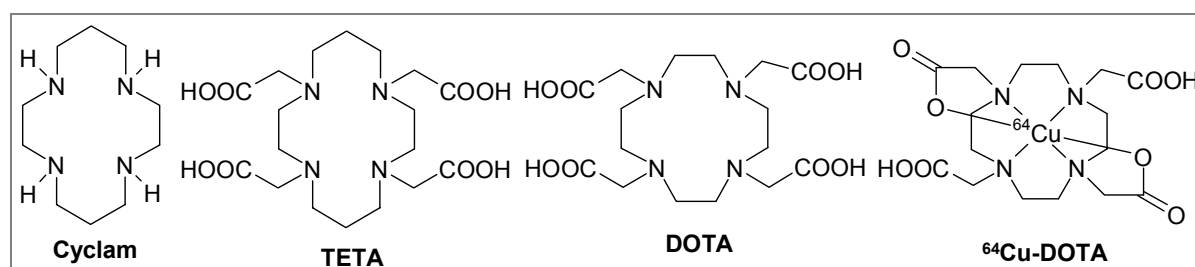


Abbildung 5. Makrocyclische Polyamine und Polyaminocarbonsäuren als Chelatoren für Kupferradionuklide

Bass et al. wiesen nach, dass der entsprechende Cu^{II} -Komplex des Makrocyclus TETA *in-vivo* instabil ist. Um den dabei vorherrschenden Mechanismus aufzuklären, erfolgten Studien zur Bioverteilung und zum *In-vivo*-Metabolismus unter Verwendung des Peptid-funktionalisierten Derivates [^{64}Cu]TETA-Octreotid. Dieses Peptidkonjugat bindet spezifisch an den Somatostatin-Rezeptor, welcher auf neuroendokrinen Tumoren beispielsweise des Darms bzw. des Pankreas überexprimiert wird. Die Ergebnisse demonstrierten, dass $^{64}\text{Cu}^{2+}$ in der Leber vom Chelator dissoziiert und vorwiegend an das Protein SOD (= Superoxid-Dismutase) gebunden wird. SOD ist ein homodimeres Enzym, in dem jede Untereinheit ein Kupfer- und ein Zinkatom enthält. Diese Untereinheiten sind über eine Imidazolfunktion miteinander verbrückt. SOD ist im Cytosol von Eukaryonten verbreitet und insbesondere in Leber, Niere und roten Blutzellen vorkommend. Trotz des hohen Grades an Transchelatisierung (20 Stunden: 97% [^{64}Cu]SOD) konnte, unter Einsatz des Tracers [^{64}Cu]TETA-Octreotid, eine Inhibierung des Tumorwachstums bei Somatostatin-positiven Tumoren in Ratten dokumentiert werden [38].

Tabelle 3: Stabilitätskonstanten der Cu^{II} -Komplexe der Makrocyclen Cyclam, DOTA und TETA

Makrocyclus	logK	Referenz
Cyclam ^a	27,2	[39]
DOTA ^a	22,2	[40]
TETA ^a	21,6	[40]

^a 25 ± 0,1°C in Wasser, $\mu = 0,1 \text{ M}$ (KNO_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{N}(\text{NO}_3)$)

Die thermodynamische Stabilitätskonstante des Cu^{II} -Komplexes des makrocyclischen Polyamins Cyclam impliziert mit einem $\log K$ -Wert von 27,2 die vergleichsweise höchste Stabilität der in Tabelle 3 aufgeführten Liganden. Die Funktionalisierung dieses makrocyclischen Grundgerüsts mit Carboxylgruppen führt dagegen zu einem Stabilitätsverlust der Cu^{II} -Komplexe. Ein Vergleich der Stabilitätskonstanten der Cu^{II} -Komplexe der makrocyclischen Polyaminocarbonsäuren DOTA ($\log K = 22,2$) und TETA ($\log K = 21,6$) zeigt keine signifikanten Unterschiede. Ein Großteil der bisherigen Studien zur Evaluierung Kupfer-markierter Biokonjugate erfolgte – aufgrund der guten Verfügbarkeit und relativ unkomplizierten Funktionalisierung – unter Einsatz des Chelators DOTA. Jedoch schließt die unzulängliche *In-vivo*-Stabilität dieser Komplexe insbesondere radiotherapeutische Anwendungen aus.

Verbrückte makrocyclische Liganden

Aus diesem Grund hat sich die Forschungsgruppe um Anderson und Welch auf eine neue Klasse an strukturell verstärkten Liganden fokussiert, deren Entwicklung auf Weisman und Wong zurückgeht [41]. Verbrückte Cyclam-Derivate bilden extrem stabile oktaedrische Komplexe mit Cu^{2+} , die auch in Anwesenheit von starken Säuren resistent gegen Dissoziation sind [35]. Die ausgezeichnete kinetische Inertheit dieser Komplexe resultiert aus der durch die Ethylenbrücke hervorgerufenen geometrischen Starrheit des makrocyclischen Systems [42]. Der Fokus der Studien liegt hierbei auf den in Abbildung 6 illustrierten Derivaten $\text{H}_2\text{CB-TE2A}$ und $\text{H}_2\text{CB-DO2A}$ [42-45].

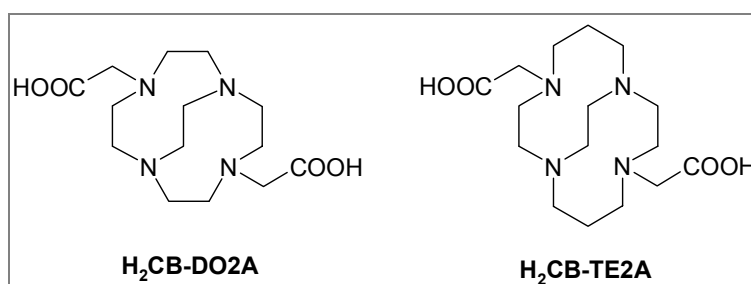


Abbildung 6. Verbrückte Makrocyclen auf der Basis der Polyaminocarbonsäuren DOTA und TETA

Boswell et al. gelang im Rahmen von Bioverteilungsstudien der Nachweis, dass mit der Einführung einer Ethylenbrücke in das Liganden-Rückgrat von TETA eine Stabilisierung hinsichtlich Transchelatisierung erfolgt. Zwanzig Stunden nach Injektion konnte beim verbrückten TETA-Derivat – im Vergleich zum unverbrückten Liganden – nur ein Drittel an gebundener radioaktiver Spezies ($[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{SOD}$) im Leberextrakt nachgewiesen werden. Bei DOTA hingegen findet sowohl beim verbrückten als auch beim unverbrückten Makrocyclus eine nahezu vollständige Umkomplexierung des $^{64}\text{Cu}^{2+}$ an das Enzym SOD statt [44].

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt der Gruppe um Welch stellt der Einfluss der Ladung und Lipophilie auf die jeweilige Bioverteilung des radioaktiven Komplexes dar. In ausführlichen Studien mit verschiedensten Cyclam- und DOTA-Derivaten konnten sie belegen, dass sich positiv geladene Komplexe vorwiegend in der Leber anreichern und eine längere Zeit für die Ausscheidung benötigen. Negativ geladene und neutrale Komplexe zeigen hingegen keine signifikante Akkumulation in Leber, Niere und Blut und werden damit schneller aus dem Organismus ausgeschieden [44].

Grundsätzliche Nachteile verbrückter Makrocyclen sind jedoch die beträchtlichen Inkubationszeiten und hohen Temperaturen ($> 75^{\circ}\text{C}$), die für eine vollständige ^{64}Cu -Komplexierung erforderlich sind. Diese harschen Markierungsbedingungen führen oft zur Denaturierung oder Hydrolyse von Proteinen, Antikörpern oder anderen komplexen Makromolekülen. Ferner ist das Problem der hohen Leberakkumulation bislang nicht gelöst [20]. Damit scheinen verbrückte Makrocyclen für einen Einsatz in der Radiopharmazie eher ungeeignet.

1,3,5-Triaminocyclohexan-Liganden

Die ursprünglich als Chemotherapeutika durch Brechbiel et al. entwickelten 1,3,5-Triaminocyclohexan-Derivate – Tach-Liganden – besitzen ein erhebliches Potential als Kupferchelatoren [15, 46]. Insbesondere die Pyridin-haltigen, in Abbildung 7 gezeigten Strukturen, wurden intensiven Markierungsstudien mit dem Radionuklid ^{64}Cu unterzogen.

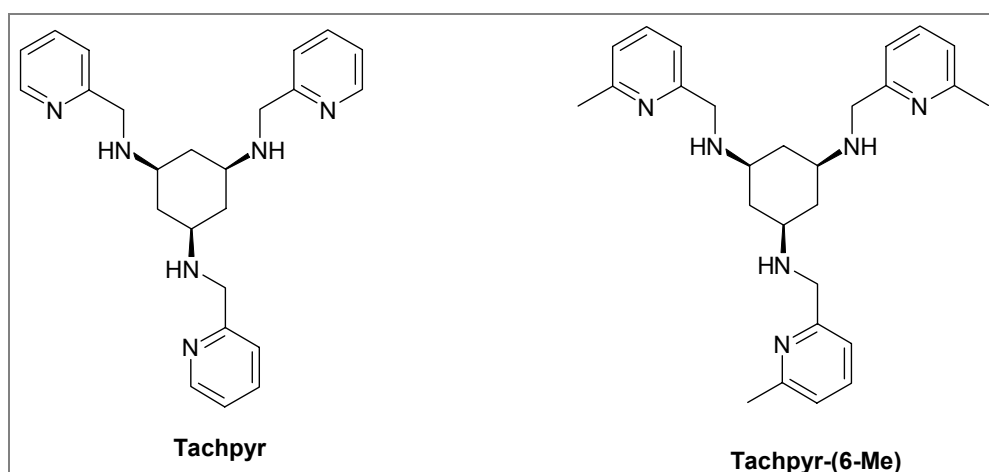


Abbildung 7. 1,3,5-Triaminocyclohexan-Derivate: Tachpyr und Tachpyr-(6-Me)

In-vitro-Stabilitätsuntersuchungen ergaben dabei signifikante Unterschiede im Verhalten der Verbindungen Tachpyr und Tachpyr-(6-Me) [47]. Der Cu^{II} -Komplex des unmodifizierten Tachpyr-Liganden wies eine hohe Stabilität im Humanplasma über mehrere Tage auf.

Das an 6-Position der Pyridinringe methylierte Derivat hingegen transchelatisierte bereits nach einer Stunde bei 37°C im Plasma. Diese Instabilität ist auf die sterische Hinderung bei der Komplexbildung des Kupferions zurückzuführen. Die Methylgruppen verhindern dabei eine sechsfache Koordination des Metallions mit den Stickstoff-Donoratomen, so dass Ligandenaustauschreaktionen mit exogenen Konkurrenzliganden eintreten [48].

2.1.4 ⁶⁴Cu-markierte Peptidkonjugate zur Tumordiagnostik und -therapie

Radiomarkierte Peptide weisen vielfältige Schlüsseigenschaften zur diagnostischen und/oder therapeutischen Anwendung in der radiopharmazeutischen Tumorforschung auf. Peptide sind relativ kleine, aus weniger als 100 Aminosäuren bestehende, meist bioaktive Substanzen, die durch eine geringe Immunogenität, eine schnelle Clearance und eine rasche Gewebs- und Tumورpenetration charakterisiert sind. Diese Biomoleküle sind an zahlreichen Rezeptor-vermittelten Prozessen im Organismus beteiligt. Daher bieten radioaktiv markierte Peptide die Möglichkeit, als Target-spezifische Substanzen genutzt zu werden [49]. Auf der Basis von Peptid-Rezeptor-Interaktionen können somit neuartige radiopharmazeutische Werkzeuge, sowohl zur Lokalisation als auch zur Therapie von Tumoren, entwickelt werden. Ein weiterer positiver Gesichtspunkt ist die relativ einfache Synthese von Peptiden unter Verwendung vollautomatisierter Synthesemodule. Letztere stellen zum Einen die Verfügbarkeit dieser Verbindungen in hohen Mengen sicher und gewährleisten zum Anderen die Reinigung und Charakterisierung der entsprechenden Peptide mit ausgewählter Peptidsequenz [50]. Einen erheblichen Vorteil der Peptidkonjugate im Vergleich zu Antikörpern stellt deren exzellente Pharmakokinetik dar, welche erheblich durch die Lipophilie oder die Hydrophilie der jeweiligen Strukturen beeinflusst wird. Lipophile Substrate werden überwiegend in der Leber aufgenommen und über das hepatobiliäre System ausgeschieden, wobei die Clearance hydrophiler Peptide über die Nieren erfolgt [51].

Infolge des breiten Spektrums der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Entwicklung Kupfer-markierter Peptidkonjugate wird im Folgenden speziell auf Bombesin-basierte Strukturen eingegangen [49, 51-58].

Bombesin-Rezeptoren als Targeting-Vektoren für Radiopharmaka

Aufgrund der hohen Rezeptordichte bei einer Vielzahl humaner Tumore, verfügt die Familie der Bombesinrezeptoren über ein erhebliches Potential als spezifisches Target [59]. Bombesin – ein aus vierzehn Aminosäuren aufgebautes Peptid – wurde ursprünglich aus Froschhaut isoliert und besitzt eine hohe Affinität und Spezifität zum Gastrin-Releasing-Peptid-Rezeptor (GRPR) [60].

Diese Klasse von Rezeptoren wird an der Oberfläche zahlreicher Tumore – wie Brust, Prostata oder Pankreas – überexprimiert. Deren Aktivierung stimuliert sowohl das Zellwachstum als auch die Proliferation [49]. Bisher gelang es vier Klassen von Bombesin-Rezeptoren zu charakterisieren, wobei sich die Forschungsaktivität auf dem Gebiet der radiomarkierten Bombesin-Konjugate auf den BB2-Subtyp konzentriert [59, 60]. Rogers et al. beschäftigen sich seit geraumer Zeit mit der Entwicklung neuartiger radioaktiver Bombesin-basierter Imaging-Agenzien. Ziel dieser Arbeiten ist die präzise Darstellung GRPR-positiver Tumore. Als Komplexbildner für den Positronen-Emitter ^{64}Cu findet im Rahmen dieser Arbeiten der Makrocyclus DOTA Einsatz. Diese Forschungsgruppe hat sich zum Einen auf Untersuchungen mit der Peptidsequenz BBN(1-14) und zum Anderen auf Studien unter Verwendung des Peptidfragments BBN(7-14) spezialisiert. Bioverteilungsexperimente in Tumor-tragenden Mäusen wiesen dabei zwar auf eine hohe Anreicherung in Leber und Pankreas hin. Jedoch konnte nur eine geringe Akkumulation der radioaktiven Spezies in PC3-Tumoren belegt werden [60].

Weiterführende Studien mit dem Peptidfragment BBN(7-14) fokussierten sich auf die Funktionalisierung der DOTA-Derivate mit verschiedenen Linkerstrukturen, um einerseits die Lipophilie der Verbindungen und andererseits auch die Akkumulation in der Leber zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigten, dass eine erniedrigte Leberaufnahme mit einer verminderten Retention der radioaktiven Peptidkonjugate im Tumor einhergeht [61, 62]. Studien zum Vergleich der Radionuklide ^{64}Cu und ^{86}Y erfolgten unter Verwendung der entsprechenden DOTA(BBN(1-14))-Derivate. Dabei gelang die Beweisführung, dass [^{86}Y]DOTA-Komplexe *in-vivo* stabiler sind als die analogen [^{64}Cu]DOTA-Verbindungen. Somit ergaben sich für die ^{86}Y -markierten Konjugate weitaus geringere Aktivitätsakkumulationen im Normalgewebe und überdies klare visuelle Aussagen für GRPR-positive PC3-Tumore [63].

Garrison et al. verglichen das *In-vivo*-Verhalten ^{64}Cu -markierter BBN(7-14)-Derivate unter Einsatz verschiedener Chelatoren. Dazu wurden sowohl DOTA als auch der verbrückte Makrocyclus $\text{H}_2\text{-CB-TE2A}$ an Bombesin gekuppelt und anschließend radioaktiv markiert. Die Pharmakokinetik des verbrückten Derivates zeigte aufgrund der höheren Komplexstabilität eine geringere Anreicherung in der Leber. Damit einhergehend wurde ebenso eine Verminderung der Retention der radiomarkierten Derivate im Tumor belegt. Zukünftige Studien sollen sich auf die Entwicklung verbrückter Analoga, die eine höhere Hydrophilie aufweisen, konzentrieren [59].

2.1.5 ^{67}Cu -markierte Antikörperkonjugate zur Tumorthherapie

Monoklonale Antikörper stellen spezielle Proteine mit dualen Funktionalitäten dar [58]. Deren Potential als hoch selektive Agenzien für die gezielte Radionuklidtherapie ist bereits seit längerem referiert. Die Radioimmuntherapie (RIT) verkörpert eine systemische Anti-Krebs-Strategie, welche monoklonale Antikörper nutzt, um die spezifische Bindung zytotoxischer Radionuklide an Tumorgewebe zu gewährleisten [64].

Für ein gezieltes Tumor-Targeting sind folgende Eigenschaften des Antikörpers erforderlich:

- geringe Immunogenizität, um wiederholte Verabreichungen zu erlauben,
- optimale Antigen-Affinität,
- hohe Tumorpenetration,
- schnelle Clearance aus dem Normalgewebe.

Um die Probleme einer ungünstigen Pharmakokinetik – wie eine langsame Blutclearance und Tumoraufnahme – sowie eine Immunantwort zu vermeiden, fokussiert sich die Forschung auf die Entwicklung kleiner molekularer Konstrukte. Diese Antikörperfragmente sind Tumor-spezifisch und werden schnell aus dem Normalgewebe ausgeschieden, wohingegen die einhergehende kürzere Verweilzeit im Tumor als nachteilig diskutiert wird [64].

Die Entwicklung Kupferradionuklid-markierter Antikörper und deren Fragmente stützt sich dabei aufgrund der günstigen Strahlencharakteristik im Wesentlichen auf die Verwendung des Partikel-emittierenden Radionuklids ^{67}Cu . Tabelle 4 zeigt in diesem Zusammenhang eine Übersicht der entsprechenden, in klinischen Studien eingesetzten, radioaktiven Konstrukte.

Tabelle 4: ^{67}Cu -markierte Antikörperderivate in klinischen Studien

Antikörper	Radioaktives Immunkonjugat	Target	Klinische Studien Anzahl (Art)	Referenz
Lym-1	^{67}Cu]2IT-BAT-Lym-1	Non-Hodgkin-Lymphom	3 Patienten (Pilotstudie) 11 Patienten (k. A.)* 12 Patienten (Phase I/II) 4 Patienten (k. A.)	[67] [68] [65] [69]
35	^{67}Cu]CPTA-mAb35	Kolonkarzinom	6 Patienten (k. A.)	[70]
C595	^{67}Cu]CPTA-C595	Blasenkrebs	4 Patienten (Pilotstudie) 16 Patienten (diagnostische Studie)	[71] [72]

* k. A. = keine Angabe

Die Abkürzungen Lym1, mAb35 und C595 stehen für die Bezeichnung monoklonaler Antikörper.

Target : Non-Hogkin-Lymphom (NHL)

Die Evaluierung klinischer Studien unter Verwendung ^{67}Cu -markierter Antikörperkonjugate erfolgte durch die Forschungsgruppe um Sally de Nardo [66-69]. Der Fokus dieser Arbeiten liegt auf dem Antikörper Lym-1 (vgl. Tabelle 4), welcher vorzugsweise mit Antigenen diskontinuierlicher Epitope auf humanen Leukozyten wechselwirkt. Diese Antigene werden beispielsweise auf der Oberflächenmembran von B-Zellen beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) überexprimiert. In Voruntersuchungen mit ^{131}I -markierten Immunkonjugaten konnte sowohl eine therapeutische Resonanz als auch eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensrate in Probanden mit NHL gezeigt werden. Erste klinische Studien mit dem entsprechenden ^{67}Cu]2IT-BAT-Lym-1-Konjugat (vgl. Abbildung 8) erfolgten an insgesamt 27 Patienten.

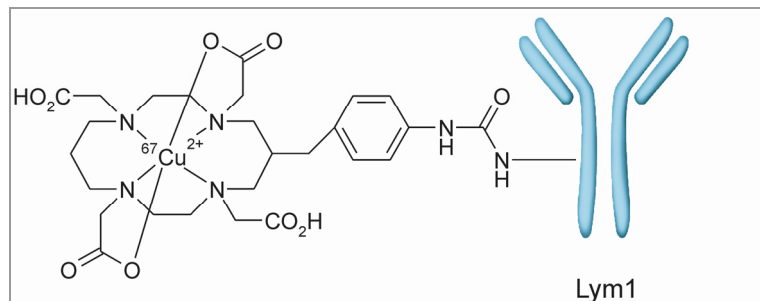


Abbildung 8. Schematische Darstellung des ^{67}Cu -markierten 2IT-BAT-Lym1-Komplexes

Die für diese Studie ausgewählten Probanden hatten zuvor multiple chemotherapeutische Behandlungen erhalten, wodurch keine vollständige Regression der Tumore erzielt werden konnte. Die Ergebnisse beider klinischer Studien zeigten dieselbe Tendenz, wobei bemerkenswerte Tumorregressionen das therapeutische Potential des Radionuklids ^{67}Cu unterstreichen: Die Ansprechrate der zweiten Studie (Klinische Phase I/II) betrug 58% bei Patienten mit progressivem Non-Hodgkin-Lymphom. Allerdings wird dabei auf eine unzureichende Verfügbarkeit des Radionuklids ^{67}Cu mit hoher spezifischer Aktivität hingewiesen [65, 68]. Eine weitere Studie wurde an vier Patienten mit NHL durchgeführt, um die Pharmakokinetik und die Dosimetrie von ^{67}Cu und ^{131}I zu vergleichen. Dabei zeigte das ^{67}Cu -markierte Konjugat eine höhere Tumoraufnahme und eine längere Verweilzeit, jedoch auch eine höhere Retention in der Leber [69].

Target: Kolonkarzinom

Am Universitätshospital in Lausanne wurde eine klinische Studie zum Targeting von Kolonkarzinom-Erkrankungen an sechs Probanden durchgeführt. Das Ziel dieser Untersuchungen war, das *In-vivo*-Verhalten von ^{67}Cu - und ^{125}I -markierten anti-CEA-35-tragenden Antikörper-Konstrukten zu vergleichen (vgl. Abbildung 9) [66, 70].

Alle Patienten wiesen einen primären kolorektalen Tumor auf und befanden sich kurz vor der Operation. Die Probanden erhielten etwa zwei bis acht Tage vor der Entfernung des Karzinoms eine Coinjektion beider radioaktiver Präparate. Die dabei erzielten Ergebnisse bestätigten die Aussagen präklinischer Daten: So konnten eine höhere Tumoraufnahme und ein besseres Tumor/Blut-Verhältnis mit dem ^{67}Cu -markierten Immunkonjugat [^{67}Cu]CPTA-mAb35 nachgewiesen werden. Problematisch wird hierbei die erhöhte Leberakkumulation bei Patientenstudien im Vergleich zum Tiermodell diskutiert [66, 70].

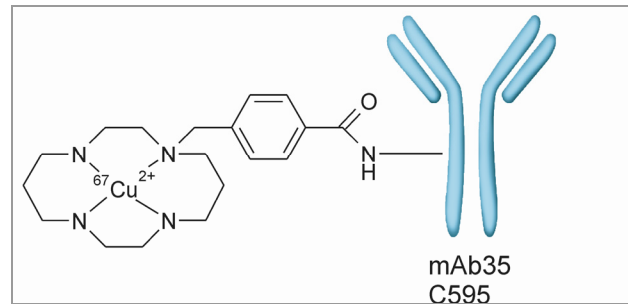


Abbildung 9. Darstellung des ^{67}Cu [CPTA-NHS]-Komplexes zur Radioimmuntherapie unter der Verwendung der monoklonalen Antikörper mAb35 und C595

Target: Blasenkrebs

Rückfälle und Progression erschweren die Behandlung von Blasenkrebserkrankungen und verlangen nach effektiveren intravesikalen Agenzien [71]. Das hochmolekulare Glykoprotein MUC1 wird auf Blasenkrebszellen überexprimiert und stellt ein geeignetes Target zur gezielten Radioimmuntherapie dar. Der anti-MUC1 monoklonale Antikörper C595 erkennt das MUC1-Antigen, welches auf malignen Blasenurothelen hochreguliert ist. Bisher erfolgten zwei klinische Studien mit intravesikaler Applikation des Immunkonjugats [^{67}Cu]CPTA-C595 (vgl. Abbildung 9). Die Pilotstudie an vier Patienten zeigte eine Anreicherung des Antikörpers, die mit entsprechenden histologischen Untersuchungen der Tumore konform ist [72].

Die Ergebnisse einer weiteren diagnostischen Studie belegen, dass bei zwölf von fünfzehn Patienten eine erfolgreiche Darstellung des Karzinoms erfolgte. Die Probanden bekamen jeweils 20 MBq des radioaktiven Konjugats in die Blase instilliert. Es gelang, ein Tumor/Normalgewebe-Verhältnis von bis zu 15:1 zu ermitteln, wobei erhebliche Abweichungen innerhalb der Gruppe der untersuchten Patienten auftraten. Dieser Aspekt ist auf eine hohe Variabilität der MUC1-Expression in verschiedenen Karzinomen zurückzuführen [71, 72]. Derzeit finden klinische Studien (Phase I und II) mit Radioaktivitätsdosen bis zu 1 GBq statt [66].

2.2 Neuartige Kupferchelatoren auf der Basis von Bispidin-Liganden

2.2.1 Eigenschaften und Darstellung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan abgeleiteten Verbindungen

Das bicyclische Grundgerüst des *Bispidins* (= 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan) leitet sich aus dem zentralen Molekülteil des polycyclischen Lupinen-Alkaloids Spartein ab, welches eine Vielzahl an medizinischen und chemischen Anwendungen aufweist [74, 75]. Der therapeutische Einsatz bei Herzrhythmus- und Durchblutungsstörungen sowie die Behandlung von Venenleiden verkörpern hierbei nur ausgewählte Beispiele der Vielfalt pharmazeutischer Möglichkeiten [76]. Ferner spielt die Anwendung des Sparteins als Hilfsligand oder chirale Base bei der asymmetrischen Synthese eine beachtliche Rolle [77, 78]. Aufgrund der höheren Variabilität sowie der guten synthetischen Zugänglichkeit ergeben sich jedoch Vorteile für Derivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans im Hinblick auf einen radiopharmazeutischen Einsatz [79].

Das starre Bispidin-Rückgrat zeichnet sich durch einen hohen Grad an Präorganisation aus. Dennoch besitzt das Grundgerüst ein beträchtliches Maß an Elastizität bezüglich der entsprechenden Koordinationsgeometrie [80, 81]. Hierbei führt der Präorganisationsgrad einerseits zu einer Erhöhung der thermodynamischen Stabilität des entsprechenden Komplexes. Andererseits induziert er eine erhöhte Selektivität für das jeweilige Metallion, wenn dieses für die vorliegende Koordinationsgeometrie maßgeschneidert ist [80]. Bispidin-Liganden verfügen über eine erhebliche Komplementarität hinsichtlich zahlreicher Übergangsmetalle wie Eisen, Mangan, Zink oder Kupfer [76] sowie eine schnelle Kinetik der Komplexbildung. Die einzigartige und überaus interessante Koordinationschemie dieser Stoffklasse ist dabei auf die enorme Rigidität des Diazaadamantan-ähnlichen Bispidin-Grundgerüsts zurückzuführen [82].

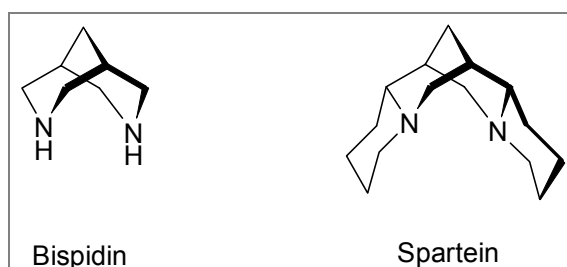


Abbildung 10. Strukturen des Bispidin- und α -Isosparteine-Grundgerüsts

Die Bezeichnung Bispidin für das Strukturelement 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan wurde durch Mannich und Mohs bereits im Jahr 1930 im Zusammenhang mit der Synthese erster Derivate geprägt [83]. Durch die Umsetzung von Acetondicarbonsäureestern mit aromatischen Aldehyden und Ammoniak gelang es Mannich, Bispidin-Liganden darzustellen. Eine Erweiterung der entsprechenden Produktvielfalt erfolgte dabei durch den Einsatz aliphatischer Aldehyde und substituierter Amine [84].

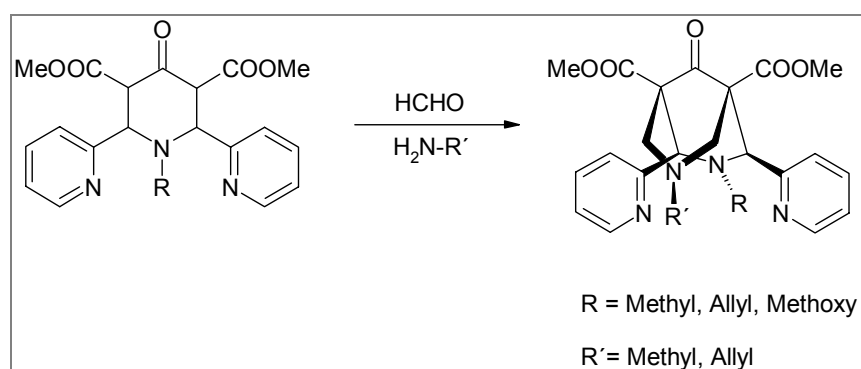


Abbildung 11. Darstellung erster Bispidin-Derivate durch Mannich und Mohs [83]

Die Reaktionsführung über eine zweifache Mannich-Kondensation hat sich bis heute als die effektivste synthetische Variante etabliert, um zu substituierten Bispidinen zu gelangen. Als weitere mögliche Syntheserouten zur Darstellung 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-abgeleiteter Strukturen werden in der Literatur die Ringspaltung von Diazaadamantanen unter sauren Bedingungen oder auch die intramolekulare Zyklisierung diskutiert [76]. Die Variante über eine doppelte Mannich-Reaktion bietet jedoch die Vorteile einer relativ schnellen und übersichtlichen Reaktionsführung sowie einer beachtlichen Eduktvielfalt [79]. Ausgehend von einer C-H-aciden Komponente, einem Aldehyd und einem primären Amin oder Ammoniak (im Verhältnis 1:2:1) resultiert der erste Reaktionsschritt in der Bildung eines Piperidons. Diese Vorstufe kann anschließend in Anwesenheit eines Aldehyds und eines primärenamins weiter zum analogen Bispidin (vgl. Abbildung 24) umgesetzt werden [76].

Die günstige Zugänglichkeit dieser Stoffklasse sowie deren breite Variabilität bei der Einführung verschiedener Donorgruppen bedingt die mannigfaltige Palette an Anwendungsmöglichkeiten. Das analgetische Potential verschiedener Bispidin-Liganden lässt diese in den Mittelpunkt pharmakologischen Interesses rücken [85, 86]. Holzgrabe et al. erschlossen Bispidin-Liganden als selektive κ -Opioidrezeptor-Antagonisten und führten umfassende Studien zur Strukturvariation und der damit einhergehenden Rezeptoraffinität durch [87-93].

Grundlagenorientierte koordinationschemische Untersuchungen von Bispidin-Verbindungen unter Verwendung ausgewählter Übergangsmetalle [80, 94-101] weisen auf vielfältige Anwendungsmöglichkeiten hin. So dienen Derivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans beispielsweise als Agenzien in der homogenen Katalyse [102, 103] oder als Bleichmittel in der Waschmittelindustrie [104].

Die koordinativen Eigenschaften des starren Bispidin-Fragments sind aufgrund der Stereochemie im Wesentlichen durch die in Abbildung 12 dargestellten Konformationsisomere gekennzeichnet.

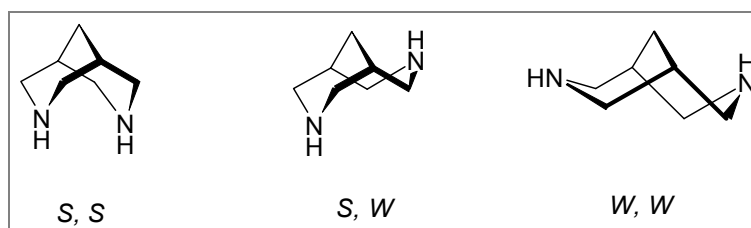


Abbildung 12. Konformationsisomere des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans

Für das Bispidin-Grundgerüst sind dabei drei unterschiedliche Konformationen beschrieben: Doppel-Sessel (S,S), Sessel-Wanne (S,W) und Doppel-Wanne (W,W) [105]. Sowohl theoretische Betrachtungen als auch experimentelle Ergebnisse zeigen, dass die abgeflachte Doppel-Sessel-Form das thermodynamisch stabilste Konformer repräsentiert [105-107]. Diese abgeflachte S,S-Konformation ist zugleich die für Metalle koordinativ günstigste Geometrie [76].

Ein schematisches Substitutionsmuster entsprechender Bispidin-Derivate ist in Abbildung 13 gezeigt, wobei die Nummerierung des Grundgerüsts der Übersichtlichkeit dient und im Rahmen der gesamten Arbeit beibehalten wird.

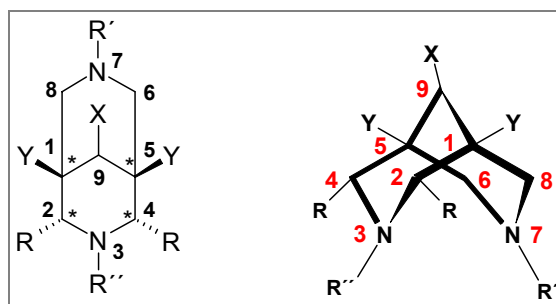


Abbildung 13. Substitutionsmuster des Bispidin-Grundgerüsts

Wie aus Abbildung 13 ersichtlich ist, ergeben sich an C1 und C5 zwei chirale Zentren. Die entsprechenden Y-Substituenten weisen ihrerseits eine äquatoriale Ausrichtung auf und befinden sich damit in *syn*-Stellung zu X, welches im Rahmen dieser Arbeit durch Hydroxyl- oder Carbonylfunktionen repräsentiert wird [106, 108, 109].

Eine Erhöhung des Substitutionsgrades am Bispidin-Grundgerüst führt zur Bildung weiterer, in Abbildung 14 illustrierter, Konfigurationsisomere.

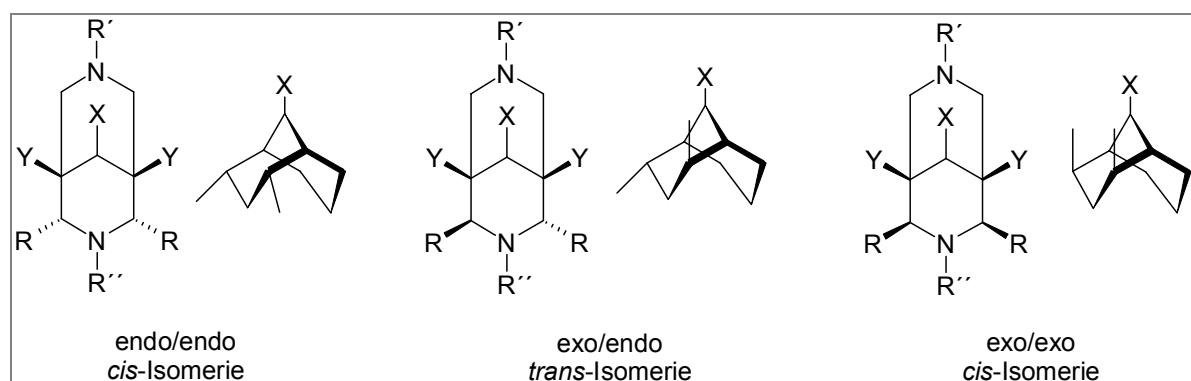


Abbildung 14. Konfigurationsisomere mehrzähliger Bispidin-Derivate

Mit der Einführung von Substituenten an C2- und C4-Position geht die Bildung zweier weiterer Chiralitätszentren sowie drei möglicher Konfigurationsisomere einher. Die C2/C4-ständigen Donorgruppen bevorzugen eine äquatoriale Ausrichtung in der *S,S*-Konformation des sechsgliedrigen Ringes. PM3-Berechnungen belegen, dass das *trans*-Isomer das kinetisch kontrollierte Produkt präsentiert. Das thermodynamisch stabilste Derivat stellt hingegen das entsprechende *cis*-Isomer mit endo-endo-ständigen Substituenten dar [76]. Im Hinblick auf die Komplexbildung ist das *cis*-Isomer favorisiert, da nur diese Konformation und Konfiguration alle Donoren zu einer Koordination an einem zentralen Metallion befähigt [79]. Das *trans*-Isomer mit exo-endo-ständigen Substituenten ist in der Doppel-Sessel-Form energetisch weniger begünstigt. Sterisch anspruchsvolle Substituenten erzwingen jedoch eine *trans*-Isomerie der 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate [76].

Eine Umwandlung der *trans*- in die *cis*-Isomere ist durch Erhitzen in einem protischen Lösungsmittel realisierbar. Diese Transformation kann dabei durch das Öffnen und Schließen der kovalenten Bindungen an C1/C2 und C4/C5 – induziert durch eine Protonierung der Carbonylfunktion am Brückenkopf C9 (vgl. Abbildung 11) – bewirkt werden. Dieser Prozess stellt eine sogenannte Retro-Mannich-Reaktion dar, wobei eine Ringöffnung die Rotation um N3/C2 oder N3/C4 ermöglicht [79, 108]. Ferner kann die Variante der Umwandlung durch eine Deprotonierung und anschließende Reprotonierung der aciden Protonen an C2 und C4 nicht ausgeschlossen werden.

Da die Substituenten an C2- und C4-Position in der Doppel-Sessel-Konformation eine äquatoriale Ausrichtung bevorzugen, beschreibt das in Abbildung 14 dargestellte *exo-exo*-Isomer eine hypothetische Konfiguration. Bisher ist es nicht gelungen, derartige Bispidin-Derivate zu isolieren [76].

Der überwiegende Teil mehrzähliger Bispidin-Chelatoren verfügt, infolge der synthetischen Einschränkung in Bezug auf C-H-acide Verbindungen als Startkomponente, an der C9-Position über eine Carbonylgruppe und trägt daher die Bezeichnung *Bispidone*. Speziell diese funktionelle Gruppe ist wiederum für die Sensitivität dieser Stoffklasse hinsichtlich des beschriebenen Retro-Mannich-Mechanismus verantwortlich, wobei die Transformation der entsprechenden Konfigurationsisomere durch eine Reduktion der C9-Funktion jedoch vermeidbar ist [76]. Unterzieht man mehrzählige Bispidin-Derivate einer Reduktion, bilden sich in Abhängigkeit des eingesetzten Lösungsmittels die korrespondierenden epimeren Alkohole.

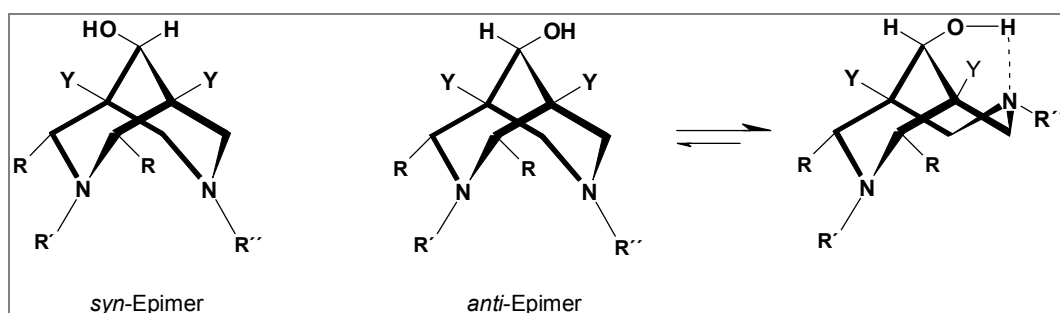


Abbildung 15. Mehrzählige – an C9 reduzierte – epimere Bispidin-Liganden [76]

Die Reaktionsführung in MeOH begünstigt dabei die Bildung des *syn*-Epimers. Erfolgt die Synthese jedoch in Dioxan/Wasser, erhält man ausschließlich das *anti*-Epimer des entsprechenden Liganden [92].

Reduzierte Bispidin-Derivate sind durch den Begriff *Bispidole* charakterisiert. Mit dem Prozess der Reduktion einhergehend wird eine mögliche Konformationsänderung des Bispidin-Grundgerüsts diskutiert. Intramolekulare OH-N-Interaktionen der Hydroxylfunktion in 9-Position können hierbei die Sessel-Wanne-Form des Grundgerüsts stabilisieren (vgl. Abbildung 15) [76].

Durch Anlagerung verschiedenster Donorgruppen in einer definierten und starren Geometrie gelang es, vielfältige Bispidin-Liganden mit variabler Dentatizität darzustellen [108, 110]. Bei den eingeführten Substituenten handelt es sich vorwiegend um Pyridin-, Imidazol- und Chinolin-Einheiten oder entsprechend derivatisierte Donorgruppen, die in 2, 3, 4 oder 7-Position an das Bispidin-Grundgerüst geknüpft sind [76].

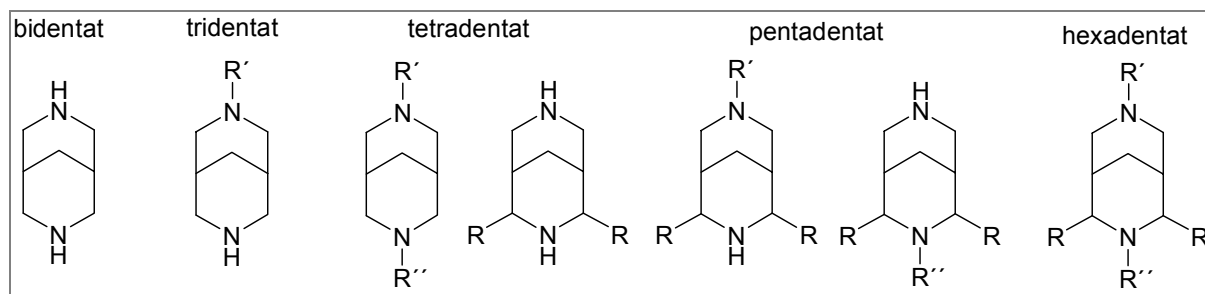


Abbildung 16. Zähigkeit von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivaten

Von der Forschungsgruppe Comba wurde auf dem Gebiet der Synthese und koordinationschemischen Charakterisierung mehrzähliger Bispidin-Derivate Pionierarbeit geleistet [94, 96-102, 106, 108-120]. Insbesondere die Übergangsmetallionen Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} und Zn^{2+} stehen dabei im Mittelpunkt der Untersuchungen. Aus diesen Studien geht hervor, dass speziell Cu^{II} -Bispidin-Komplexe Stabilitäten im Bereich von Koordinationsverbindungen makrocyclischer Liganden aufweisen und somit potentiell für eine Anwendung in der Radiopharmazie attraktiv erscheinen.

2.2.2 Cu^{II} -Komplexe mehrzähliger Bispidin-Liganden

Die Stabilität der Kupfer-Bispidin-Komplexe ist entscheidend durch das extrem starre, optimal vororganisierte und für Cu^{2+} komplementäre Grundgerüst geprägt. Darüber hinaus sind die Substituenten an Position 2, 3, 4 und 7 mit flexiblen Einfachbindungen an das Grundgerüst gebunden, wobei die mögliche koordinierende Konformation vergleichsweise stabil ist. Eine zusätzliche Stabilisierung wird durch die Koordination an ein entsprechendes Metallion erzielt. Die resultierende Koordinationsgeometrie ist dabei sowohl durch elektronische als auch durch sterische Eigenschaften der Donorgruppen charakterisiert [76, 110].

Bispidin-Liganden, die als komplementäre Donorgruppen für Cu^{2+} Pyridyl- oder Imidazolyl-Einheiten sowie deren substituierte Derivate tragen, eignen sich besonders zur stabilen Fixierung von Cu^{2+} – nicht zuletzt durch die extrem gute Abschirmung des Metallions [80, 94, 95, 102, 110].

Hosken und Hancock beschrieben einen Cu^{II} -Komplex des tetradendaten N,N -Bis(2-pyridylmethyl)bispidins, der mit $\log K_{\text{Cu-L1}} = 23$ eine Stabilitätskonstante im Bereich makrocyclischer Vertreter wie Cu^{II} -TETA oder Cu^{II} -DOTA aufweist [80]. Der in Abbildung 17 illustrierte Komplex Cu^{II} -**L1** weist eine tetragonal verzerrte quadratisch-planare Koordinationsgeometrie auf, die durch eine sterische Beeinflussung der beiden Pyridinringe in 3- und 7-Position induziert wird. Dieser Aspekt führt zu einer Verdrehung der Donoren gegeneinander, weshalb eine ideale planare Geometrie nicht mehr gegeben ist. Die entsprechenden Bindungslängen betragen 2,002 Å (Cu-N(7)) und 2,003 Å (Cu-N(3)) bzw. jeweils 1,976 Å für $\text{Cu-N}_{(\text{Py-N(3)})}$. Die Kalottenstruktur des Cu^{II} -**L1**-Komplexes offenbart jedoch eine relativ gute Zugänglichkeit des Zentralions für exogene Liganden [80, 95]. Hinsichtlich möglicher *In-vivo*-Ligandenaustauschreaktionen sollten die Bindungsstellen des Metallions gegen Konkurrenzliganden hingegen inert sein.

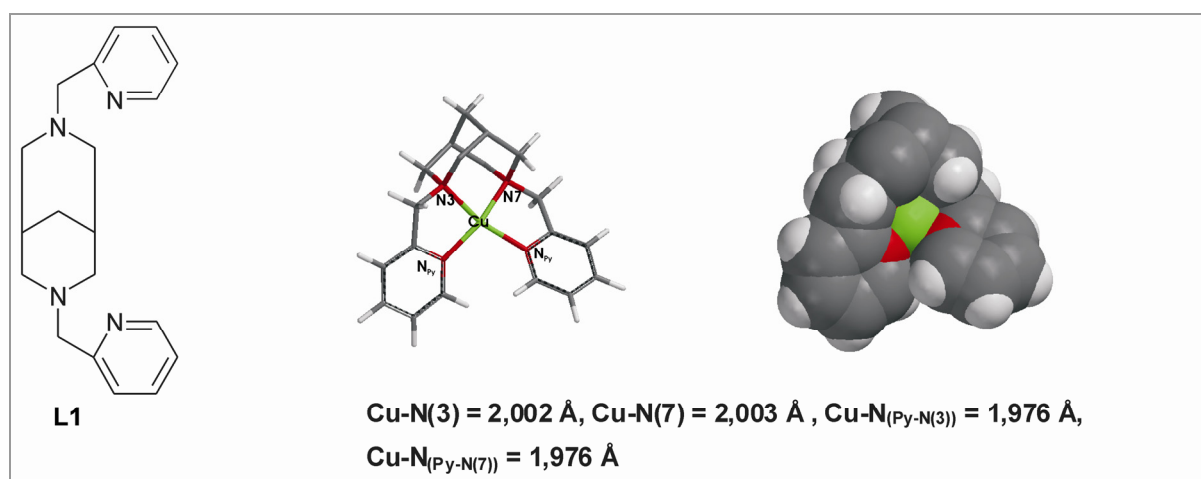


Abbildung 17. Röntgenkristallstruktur des Cu^{II} - N,N -Bis(2-pyridylmethyl)bispidin-Komplexes mit Pyridyl-Substituenten in 3- und 7-Position [95]

Ein weiteres Beispiel für die Koordination eines tetradendaten, an 2- und 4-Position Pyridyl-substituierten Bispidin-Liganden ist in Abbildung 18 ersichtlich. Der Koordinationspolyeder zeigt ein verzerrt oktaedrisches Muster, bei dem ein bidentates Anion (Tetrachlorbenzen-diolat) die verbleibenden Koordinationsstellen einnimmt. Es resultiert die für eine Jahn-Teller-Aktivität typische Elongation axialer Liganden ($\text{Cu-N(7)} = 2,432 \text{ \AA}$, $\text{Cu-O(2)} = 2,456 \text{ \AA}$). Weitere Bindungslängen zum Zentralion befinden sich hierbei im Bereich von 1,909 Å bis 2,042 Å. Die Stabilität dieses Cu^{II} -Komplexes ist mit $\log K_{\text{Cu-L2}} = 16,6$ [76, 82] deutlich geringer als für das zuvor diskutierte, an N3 und N7 substituierte Bispidin-Derivat.

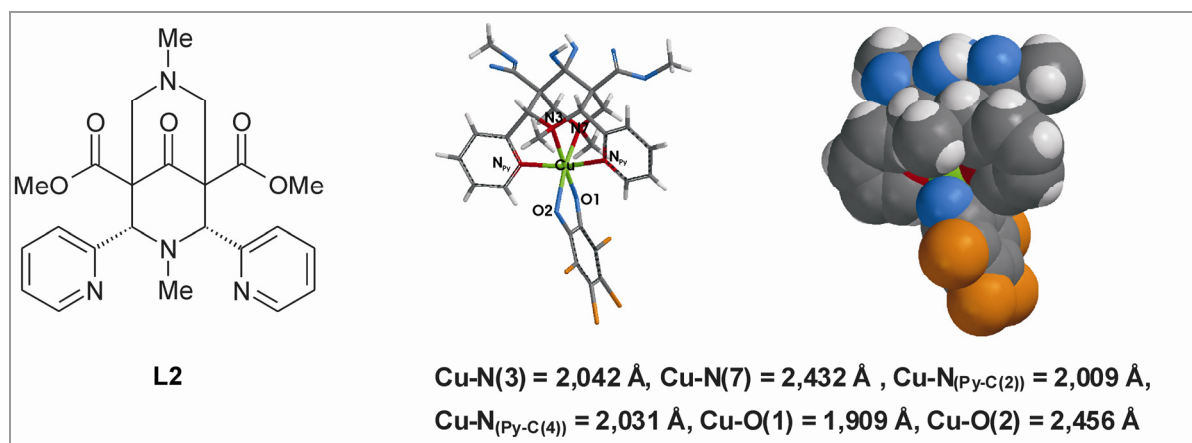


Abbildung 18. Koordinationsgeometrie des Cu^{II} -Komplexes eines tetradentaten Bispidin-Liganden mit Pyridyl-Einheiten in 2- und 4-Stellung [119]

Der in Abbildung 19 gezeigte Cu^{II} -Komplex des Liganden **L3** verfügt anstelle zweier Pyridyl-Einheiten an C2 und C4 über entsprechende Methylimidazolyl-Donoren. Somit ergibt sich eine quadratisch-pyramidale Geometrie, wobei die zusätzliche Koordinationsstelle mit einem Chloro-Liganden besetzt ist [102].

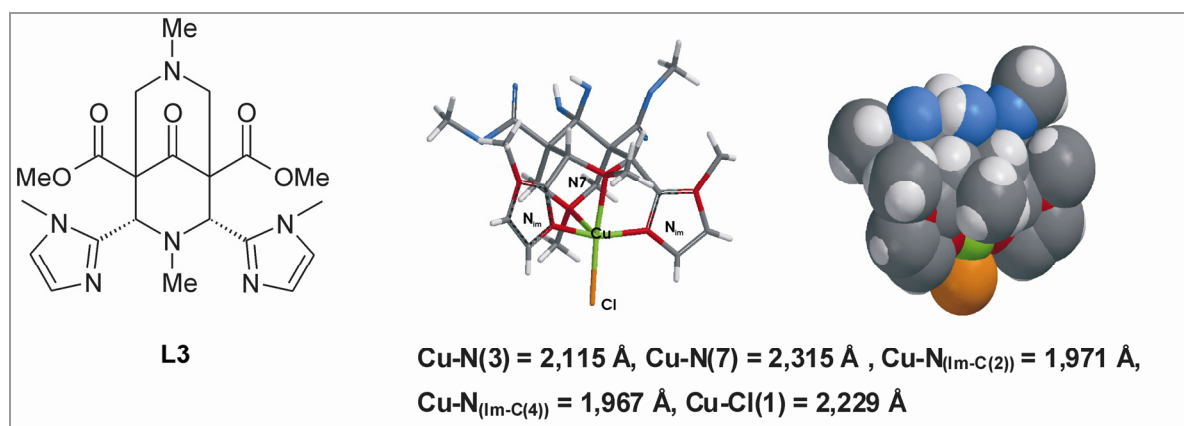


Abbildung 19. Cu^{II} -Komplex des tetradentaten Bispidin-Liganden **L3** [102]

Als besonders interessant erweist sich dabei der Aspekt, dass im Gegensatz zum tetradentaten Pyridin-haltigen Vertreter **L2** eine Verkürzung der Bindungslängen zum Cu^{2+} -Ion beobachtet wird. Das Zentralatom ist durch den Bispidin-Chelator zwar weitestgehend abgeschirmt, jedoch ist der Koligand durch exogene Konkurrenten leicht austauschbar [102].

Im Zusammenhang mit einer radiopharmazeutischen Zielstellung besteht die Notwendigkeit einer nahezu vollständigen Abschirmung des Zentralions unter Verwendung eines mehrzähligen Bispidin-Liganden. Labile Koliganden, wie beispielsweise Wasser oder Anionen, sind durch konkurrierende Liganden leicht substituierbar.

Dieser Transfer bedingt wiederum eine Erniedrigung der *In-vivo*-Stabilität, wodurch im Extremfall ein Verlust des Zentralatoms eintreten kann.

Die zusätzliche Einführung von Donorgruppen an N3 und N7 führt zu penta- und hexadentaten Bispidin-Liganden, wobei die Tendenz zu Ligandenaustauschreaktionen vermindert werden kann [108, 110, 120, 121]. Abbildung 20 zeigt die Struktur des Cu^{II}-Komplexes des pentadentaten Bispidin-Derivates, welches über drei Pyridyl-Einheiten in 2-, 3- und 4-Stellung verfügt. Die Koordination erfolgt hierbei durch die fünf Stickstoff-Donoratome und den Koliganden Acetonitril. Es resultiert ein verzerrter Oktaeder, wobei die Pyridinstickstoffatome der Donorgruppen in 2- und 4-Position als axiale Liganden fungieren. Die Cu-N(7)- und die Cu-N_{(Py-N(3))}-Bindungen sind dabei relativ kurz im Verhältnis zu den stark elongierten Bindungen der Pyridinstickstoffatome an C2 und C4 [120]. Untersuchungen der thermodynamischen Stabilität dieses Cu^{II}-Komplexes ergaben ein logK_{Cu-L5} von 15,7 [76, 82], der somit im Vergleich zum tetradentaten Pyridin-haltigen System **L2** um eine Größenordnung geringer ist. Wie bereits im Vorfeld diskutiert, ergeben sich auch hier Probleme in Bezug auf einen Austausch des labilen Koliganden Acetonitril.

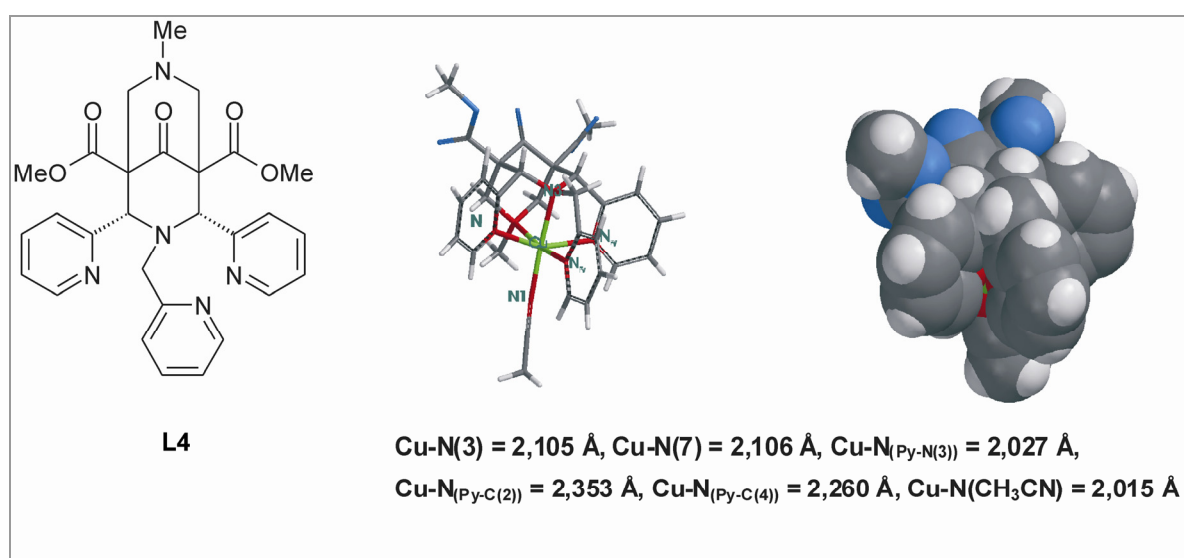


Abbildung 20. Röntgenkristallstruktur des Cu^{II}-Komplexes des pentadentaten Liganden **L4** [120]

Eine Modifikation des Substitutionsmusters geht zumeist stark mit einer Änderung der entsprechenden Komplexstabilität einher. Erfolgt der Aufbau des fünfzähligen Bispidin-Grundgerüsts mit einer Pyridyl-Einheit an N7 anstelle von N3, so ergibt sich für den Cu^{II}-Komplex des Liganden **L5** eine deutlich höhere Komplexstabilität mit logK_{Cu-L6} = 18,3 [76, 82]. Kurze Bindungsabstände zwischen dem Zentralion und dem tertiären Stickstoff-Donoratom N3 sowie den Pyridinstickstoffatomen N_{(Py-C(2))}, N_{(Py-C(4))} und N_{(Py-N(7))} charakterisieren den Koordinationspolyeder, wobei die axialen Positionen durch N7 und einen Chloro-Liganden besetzt werden.

Diese verzerrt oktaedrische Geometrie kann aufgrund des langen Bindungsabstands Cu-Cl von 2,716 Å auch als quasi quadratisch-pyramidal beschrieben werden [102, 110].

Der Grund des Stabilitätsgewinns von Cu^{II}-**L4** zu Cu^{II}-**L5** liegt in der hohen Komplementarität des Liganden **L5** zu Cu²⁺. Cu^{II}-**L4** besitzt hingegen eine elongierte Cu-N(7)- und eine schwache Cu-N_{(Py-N(3))}-Bindung, woraus eine beachtliche Molekülspannung resultiert, die wiederum eine Erniedrigung der thermodynamischen Stabilitätskonstante verursacht [82].

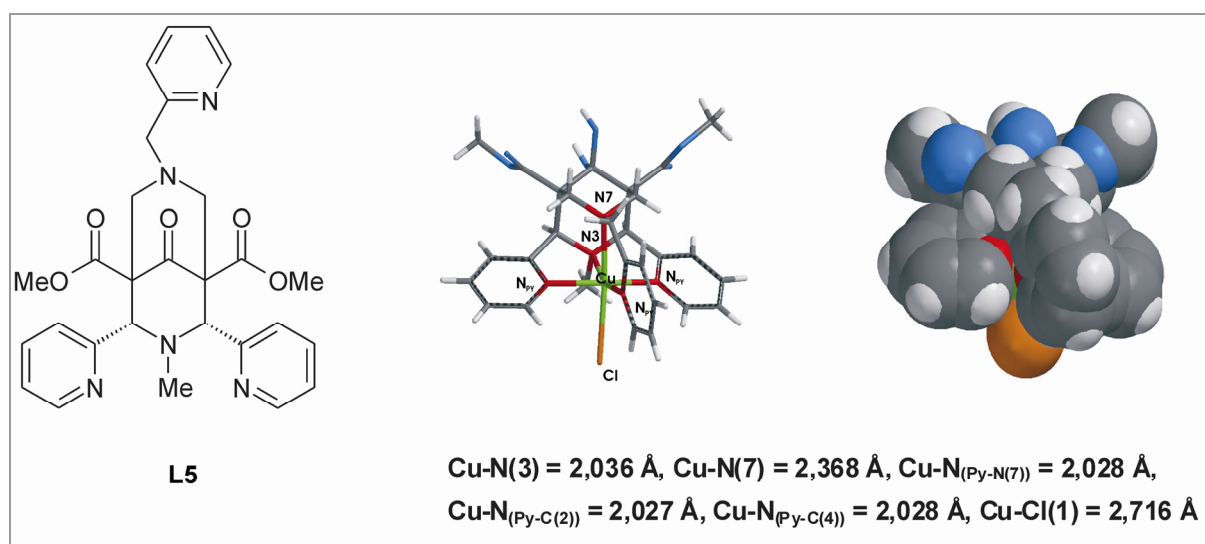


Abbildung 21. Röntgenkristallstruktur eines Cu^{II}-Komplexes mit einem pentadentaten in 2-, 4- und 7-Position Pyridyl-tragenden Liganden [102]

Eine nahezu vollständige Abschirmung des Zentralions lässt sich jedoch nur auf der Basis hexadentater Bispidin-Liganden erzielen. Bisher sind lediglich zwei sechszählige Cu^{II}-Komplexe von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanen in der Literatur beschrieben, deren Röntgenkristallstrukturen in den Abbildungen 22 und 23 dargestellt sind [108].

Hinsichtlich der Koordinationsgeometrie ergibt sich für den sechszähligen Liganden **L6** eine verzerrt oktaedrische Struktur, wobei die Pyridyl-Einheiten in C2- und C4-Stellung in die axiale Position gezwungen werden. Der Bindungsabstand Cu-N_{(Py-C(4))} ist mit 2,608 Å sehr lang, so dass die Möglichkeit besteht, eine quasi quadratisch-pyramidale Geometrie zu diskutieren.

Ein Stabilitätsverlust des hexadentaten Bispidin-Liganden **L6** ($\log K_{\text{Cu-L6}} = 16,3$) im Vergleich zum pentadentaten Vertreter **L5** kann mit der erzwungenen Koordinationsgeometrie und daraus resultierenden elektronischen Effekte erklärt werden [76, 82]. Jedoch zeigt das Kalottenmodell der Kristallstruktur eine nahezu vollständige Abschirmung des Zentralatoms in Bezug auf Ligandenaustauschreaktionen mit exogenen Konkurrenten.

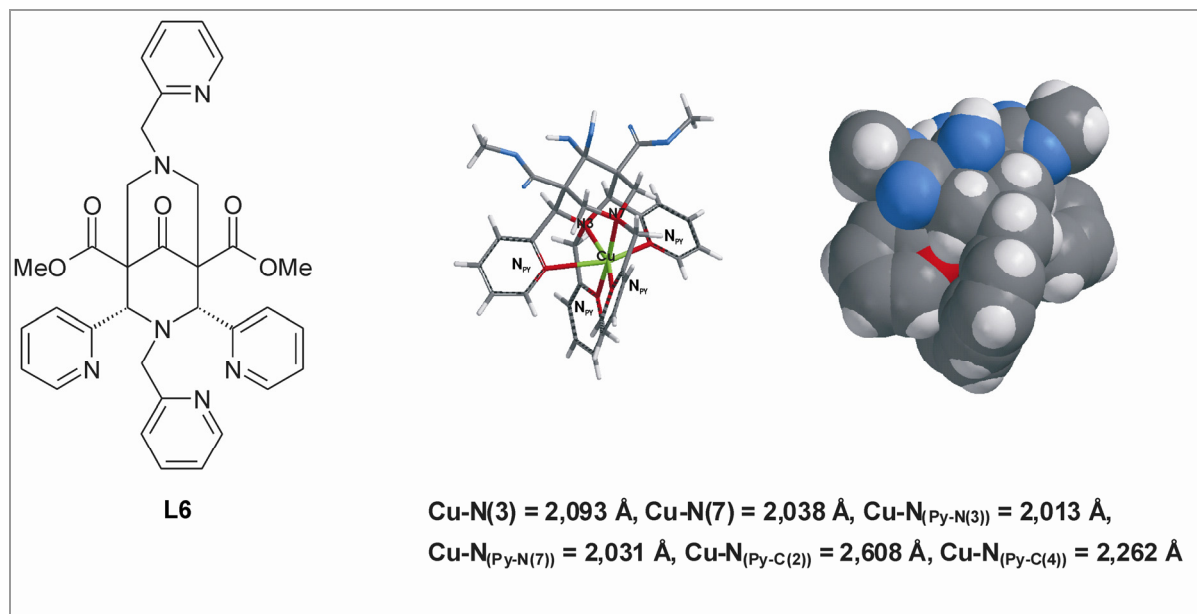


Abbildung 22. Cu^{II}-Komplex des hexadentaten Bispidin-Liganden mit Pyridyl-Einheiten in 2-, 3-, 4- und 7-Position [108]

Zu einem quadratisch-pyramidalen Koordinationspolyeder gelangt man, indem Pyridyl-Einheiten über Ethylengruppen an N3 und N7 gekuppelt werden. Der entsprechende Cu^{II}-Komplex des Liganden **L7** weist eine fünffache Koordination mit einer elongierten Cu-N(7)-Bindung auf und ist insgesamt durch relativ kurze Bindungsabstände zum Zentralion gekennzeichnet [76, 108].

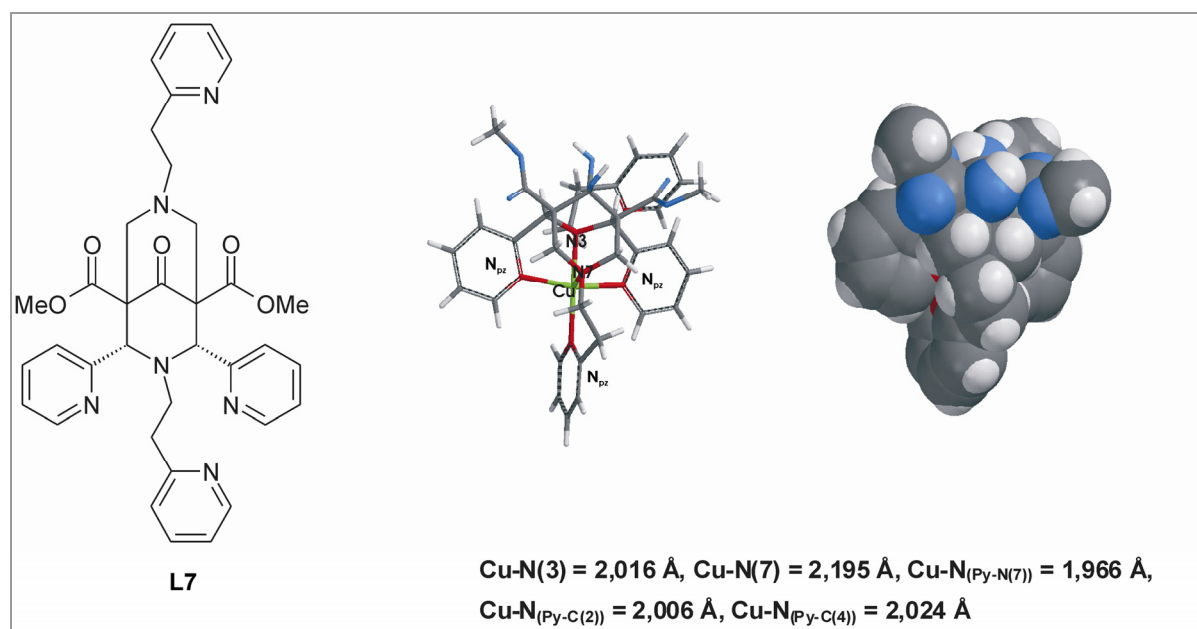


Abbildung 23. Röntgenkristallstruktur des Cu^{II}-Komplexes des hexadentaten Liganden mit zwei Pyridylethyl-Einheiten in 3- und 7-Position und Pyridyl-Einheiten in 2- und 4-Position [108]

3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 Bispidin-Derivate mit variierenden Donorfunktionen

3.1.1 Darstellung mehrzähliger Bispidin-Liganden über die Mannich-Kondensation

Die Synthese multidentater 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Liganden über eine zweifache Mannich-Kondensation stellt eine elegante Variante zum Zugang dieser Verbindungsklasse dar [79]. Die in Abbildung 24 gezeigte Reaktionsabfolge zur Darstellung mehrzähliger Bispidin-Chelatoren zeichnet sich durch ein breites Spektrum an Donorsubstituenten und moderate Ausbeuten aus.

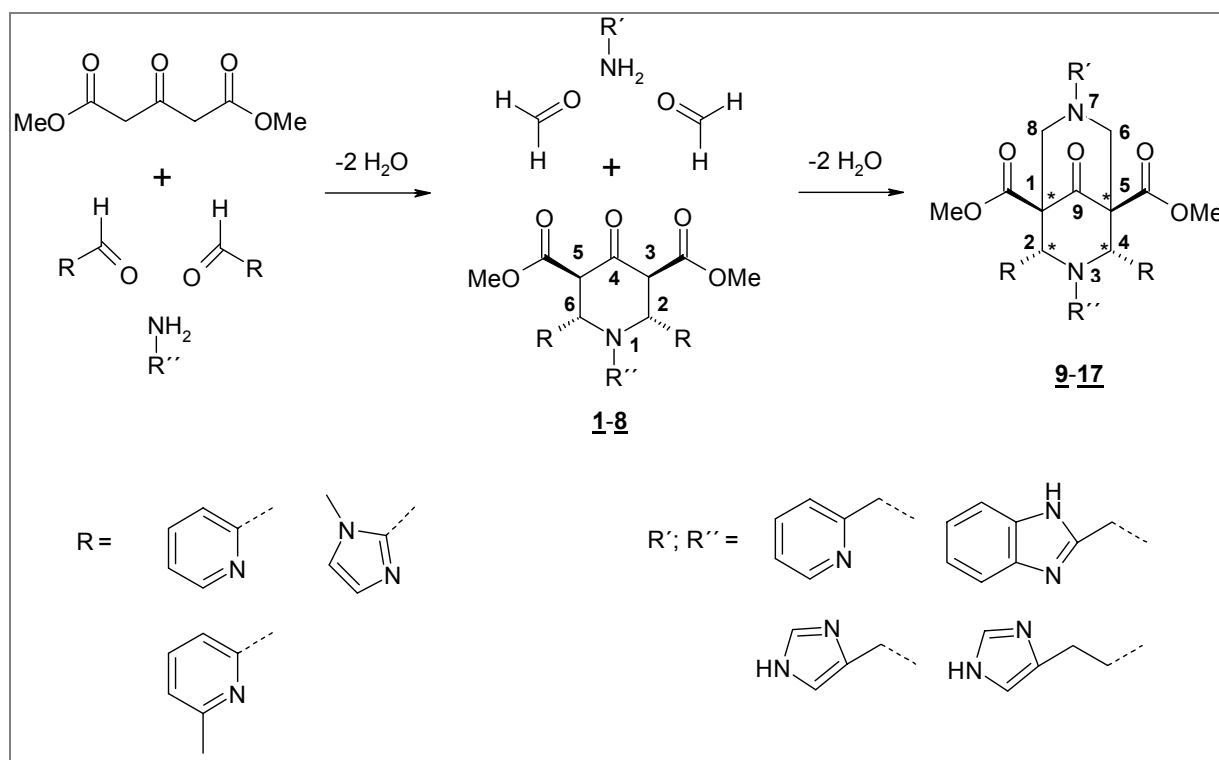


Abbildung 24. Allgemeines Syntheschema zur Darstellung mehrzähliger Bispidin-Liganden

Die systematische Konzeption und Darstellung neuartiger hexadentater Pyridin- und Imidazol-substituierter Bispidin-Liganden erfolgt im Rahmen der vorliegenden Arbeit analog dem gezeigten Syntheschema. Sechszählige Derivate mit Imidazolyl-Einheiten erscheinen interessant, weil sie aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften zu Cu^{II} -Komplexen höherer Stabilität – im Vergleich zu Pyridin-haltigen Verbindungen – führen können [108].

Der Aufbau des Piperidon-Grundgerüsts impliziert generell den Einsatz der C-H-aciden Ausgangskomponente Acetondicarbonsäuredimethylester. Die Variation des Amin- und Aldehydedukts erfolgt in Anlehnung an die jeweiligen Zielstrukturen, welche über Pyridyl-, Imidazolyl- und Benzimidazolyl-Gruppen als Donoreinheiten verfügen. Die auf diese Weise synthetisierten Piperidon-Derivate werden in einer zweiten Mannich-Kondensation in Anwesenheit eines 20%igen Überschusses an Amin- und Aldehydkomponente zu den sechszähligen Bispidin-Liganden umgesetzt (vgl. Abbildung 24). Die gezielte Modifizierung der Donorfunktionalitäten fokussiert sich dabei auf die tertiären Stickstoffatome N3 und N7 sowie die Kohlenstoffatome C2 und C4 des Diazaadamantan-ähnlichen Grundgerüsts.

3.1.2 Piperidone – Vielfalt an Bispidin-Vorstufen

Die Synthese der Piperidon-Derivate über eine Mannich-Kondensation eröffnet die Möglichkeit einer systematischen Steuerung des Substitutionsmusters der Donoreinheiten an C2/C6 sowie N1. Für die Darstellung der in Tabelle 5 gezeigten Piperidone lässt sich keine allgemeine Synthesevorschrift formulieren, da die Einschränkung besteht, Reaktionsparameter wie Temperatur, Lösungsmittel und molares Verhältnis der Edukte individuell anzupassen. Vorwiegend erfolgte die Synthese derartiger Piperidon-Derivate in MeOH bei Raumtemperatur. Dabei ergaben sich in Abhängigkeit des Substitutionsmusters der Verbindungen **1** bis **8** Ausbeuten im Bereich von 30 bis 80%. An dieser Stelle werden aufgrund der Vielfalt an synthetisierten Piperidon-Verbindungen ausgewählte Vertreter aufgegriffen und diskutiert.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass insbesondere die Einführung von Benzimidazolyl- und Imidazolyl-Einheiten am tertiären Aminostickstoffatom N1 eine Erniedrigung der Ausbeute (**5**: 30%, **6**: 33%) zur Folge hat. Im Vergleich zu literaturreferierten Synthesevorschriften Pyridin-haltiger Piperidone [94] war die Isolierung der Verbindungen **5** und **6** in kristalliner Form durch aufwendige Produktreinigungen gekennzeichnet. Diese erfolgten mit Hilfe der Flüssig-Flüssig-Extraktion oder durch eine gezielte Abtrennung der Verunreinigungen durch Umkristallisation in Anwesenheit von Diethylether.

Tabelle 5: Substitutionsmuster synthetisierter Piperidon-Derivate mit Variationen der Donoreinheiten an N1 und C2/C6

Verbindung	N1	C2	C6
<u>1</u>			
<u>2</u>			
<u>3</u>			
<u>4</u>			
<u>5</u>			
<u>6</u>			
<u>7</u>			
<u>8</u>			

Die Substitution der C2- und C6-ständigen Pyridyl-Einheiten durch Imidazolyl-Gruppen konnte – entgegen der Donoreneinführung an N1 – ohne aufwendige Reinigungsschritte erzielt werden. Hierbei gelang die Separation der Piperidone 3 und 4 in analysenreiner Form durch direkte Kristallisation der Zielverbindungen aus MeOH.

Analog zu den bereits in Gliederungspunkt 2.2.1 (vgl. S. 23-24) dargelegten Betrachtungen zur Isomerie von Bispidinen lassen sich auch für Piperidon-Derivate verschiedene Konformationen und Konfigurationen beschreiben [79].

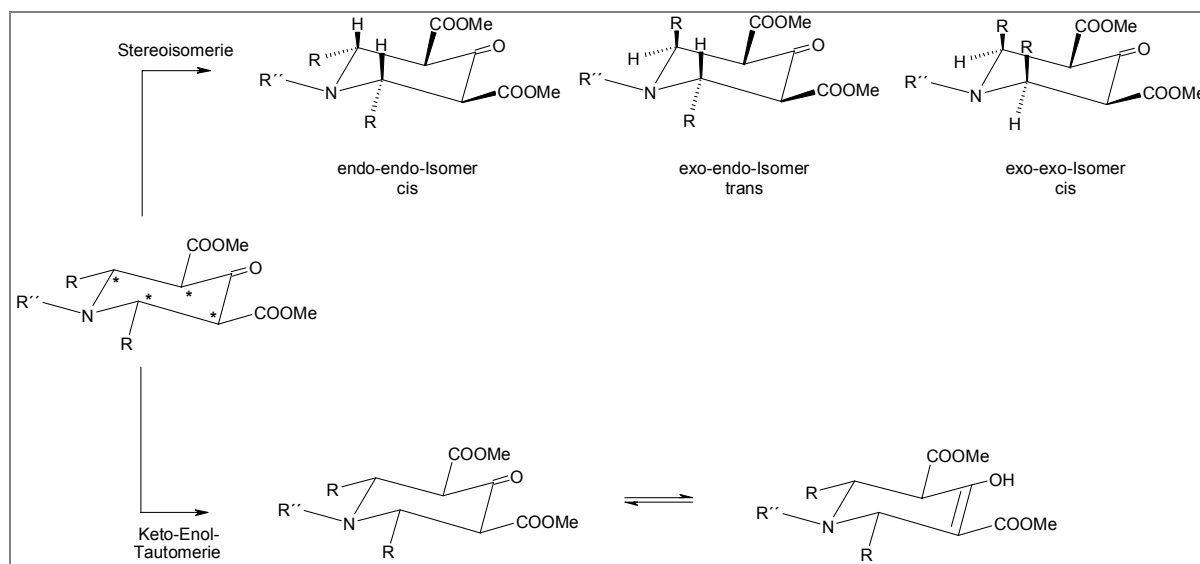


Abbildung 25. Konfigurationsisomere und Keto-Enol-Tautomere von Piperidon-Verbindungen

Die in Abbildung 25 illustrierten Strukturen zeigen ausgewählte Konfigurationsisomere und Tautomere von Piperidon-Derivaten. Kristallstrukturanalysen und NMR-Untersuchungen ergaben, dass bei den Piperidon-Verbindungen **1** bis **8** die Methylester-Einheiten in Position C3 und C5 ausschließlich in äquatorialer Position angeordnet sind.

Stereoisomere der Piperidon-Derivate unterscheiden sich durch die Konfiguration der chiralen Kohlenstoffatome C2 und C6, welche die Substituenten R mit den jeweiligen Donoreinheiten tragen. Die dargestellte exo-exo-Konfiguration, in der beide Substituenten R in axialer Stellung angeordnet sind, beschreibt einen hypothetischen Zustand und konnte bislang experimentell nicht nachgewiesen werden [76]. NMR-Studien sowie Röntgenkristallstrukturanalysen isolierter Piperidon-Verbindungen zeigten, dass außerdem eine Abhängigkeit zwischen der Art und Position der Donorgruppe und der Stereochemie der Verbindungen existiert. Mit Hilfe derartiger Strukturuntersuchungen gelang es, die entsprechende *cis*-Form mit endo-endo-ständigen Substituenten sowie die *trans*-Form, welche über exo-endo-ständige Donorfunktionen verfügt, zu identifizieren.

Interessanterweise ergaben sich in Anbetracht der eingeführten Substituenten konfigurative Besonderheiten der synthetisierten Piperidon-Strukturen. Am Beispiel des an C2 und C6 Methylimidazol-funktionalisierten Piperidons **3** konnte mittels Röntgendiffraktometrie ein Zusammenhang zwischen Stereoisomerie und Keto-Enol-Tautomerie erschlossen werden. Eine gezielte Syntheseführung in MeOH bei 4°C ermöglichte die Isolierung der in Abbildung 26 gezeigten Verbindungen. Eine Temperaturerhöhung während der Reaktion ging mit einer Verschiebung des Isomeren-Gleichgewichts in Richtung *trans*-Isomer einher.

Das *cis*-Isomer **3a** kristallisierte während des Syntheseverlaufs direkt aus der Reaktionslösung. Die Zugabe eines EtOH/Wasser-Gemischs (1:1) zum Rückstand führte zur Separation der *trans*-Verbindung **3b**.

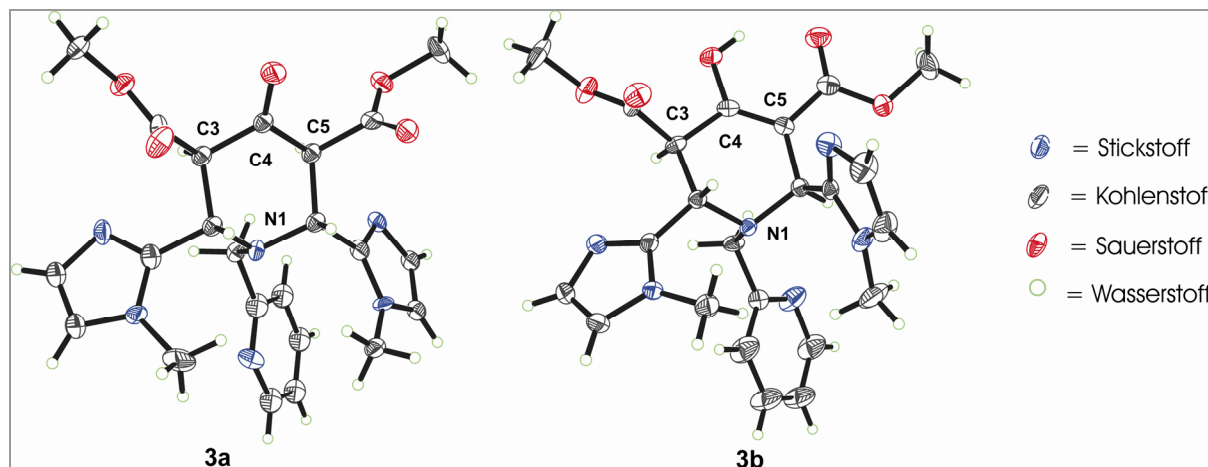


Abbildung 26. Kristallstrukturen des Piperidons **3**: **3a** ($C(4)-O = 1,202 \text{ \AA}$, $C(4)-C(5) = 1,513 \text{ \AA}$); **3b** ($C(4)-OH = 1,349 \text{ \AA}$, $C(4)-C(5) = 1,345 \text{ \AA}$)

Das entsprechende *cis*-Isomer **3a** mit endo-endo-ständigen Methylimidazolyl-Donoren liegt hierbei ausschließlich als Keto-Tautomer vor, wobei der Bindungsabstand der Doppelbindung $C(4)=O$ eine Länge von $1,202 \text{ \AA}$ aufweist. Das Enol-Tautomer ist dagegen in Verbindung mit exo-endo-ständigen Substituenten an $C2/C6$ veranschaulicht (**3b**). Die Bindungslänge $C(4)-OH$ ist im Vergleich zum symmetrischen Keto-Tautomer als Einfachbindung mit $1,349 \text{ \AA}$ deutlich elongiert. In diesem Zusammenhang ergibt sich jedoch eine verkürzte $C(4)-C(5)$ -Bindung mit $1,345 \text{ \AA}$ (vgl. **3a**: $C(4)-C(5) = 1,513 \text{ \AA}$).

Weitere Untersuchungen zur Molekülsymmetrie erfolgten durch die Bestimmung der Interplanarwinkel der Verbindungen **3a** und **3b**. Dazu wurden drei verschiedene Molekülebenen deklariert: $C2\text{-Im}$, $C6\text{-Im}$ und $C4\dots O\text{-}N1$. Das Piperidon **3a** weist mit $51,26^\circ$ und $56,55^\circ$ nahezu identische Interplanarwinkel der Methylimidazolyl-Einheiten auf, wobei diese geringen Unterschiede auf die Erreichung der dichtesten Kristallpackung zurückgeführt werden können. Die Interplanarwinkel der asymmetrischen Verbindung **3b** wurden mit $15,30^\circ$ und $61,67^\circ$ ermittelt. Diese Werte können hierbei durch die exo-endo-ständige Position der Methylimidazolyl-Gruppen an $C2$ und $C6$ erklärt werden.

^1H -NMR-Untersuchungen der Verbindungen **3a** und **3b** weisen ein charakteristisches Aufspaltungsmuster auf, das mit den Ergebnissen der Kristallstrukturanalyse korreliert. Abbildung 27 zeigt den aliphatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums des Keto-Tautomers mit endo-endo-ständigen Methylimidazolyl-Donoreinheiten an $C2$ und $C6$. Aus der Aufspaltung der ^1H -Signale des Spektrums lässt sich ebenfalls ein hoher Symmetriegrad dieser Verbindung ableiten.

Das bei 3,69 ppm detektierte Signal entspricht den CH_3 -Gruppen der Methylester-Funktionen an C3 und C5, welches das Singulett der $\text{Py-CH}_2\text{-N}$ -Gruppe des Pyridyl-Substituenten an N1 überlagert. Die Dupletts bei 4,48 und 4,91 ppm können den jeweils äquivalenten Protonen an C2/C6 und C3/C5 zugeordnet werden.

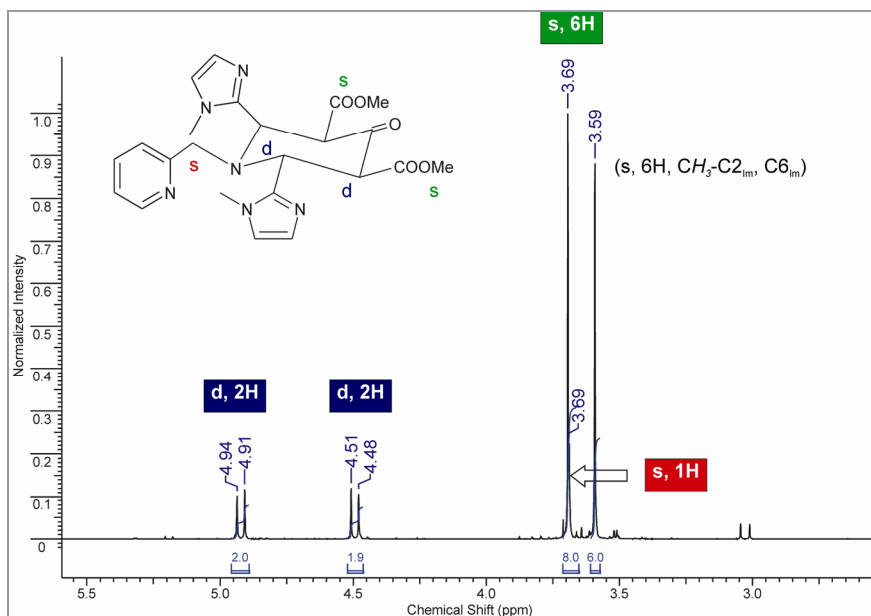


Abbildung 27. Ausschnitt des aliphatischen Bereichs des ^1H -NMR-Spektrums (400 MHz, CDCl_3) zur Charakterisierung der Verbindung **3a**

Die entsprechende Enol-Form in Kombination mit exo-endo-ständigen C2/C6-Substituenten ist durch ein asymmetrisches Aufspaltungsmuster der Protonensignale gekennzeichnet.

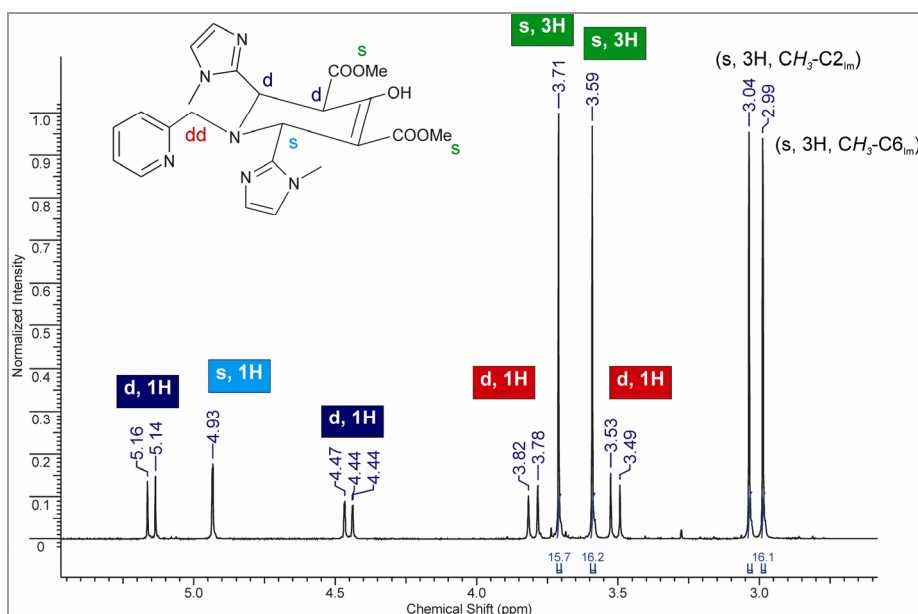


Abbildung 28. Ausschnitt des aliphatischen Bereichs des ^1H -NMR-Spektrums (400 MHz, CDCl_3) zur Charakterisierung der Verbindung **3b**

Die CH_3 -Gruppen der Methylester an C3 und C5 sind als zwei Singulets bei 3,59 und 3,71 ppm detektiert. Ein weiteres Erkennungsmerkmal der Asymmetrie der Verbindung **3b** ist die Aufspaltung der Protonen an C5 und C6 in zwei Dupletts, denen jeweils ein Proton zugeordnet werden kann. Ein weiteres Singulett kann bei 4,93 ppm detektiert und dem Proton an C6 zugewiesen werden. Die $\text{Py-CH}_2\text{-N}$ -Gruppe an N1 ist hingegen durch eine diastereotopie Aufspaltung in ein Doppel-Dublett charakterisiert, wobei die Protonen der CH_2 -Gruppe in geminaler Stellung miteinander koppeln und in jeweils ein Duplett bei 3,49 und 3,78 ppm aufspalten. Dieser Sachverhalt wird durch das Auftreten des sogenannten Dacheffektes bekräftigt [122]. Somit sind die Kerne der Protonen der $\text{Py-CH}_2\text{-N}$ -Gruppe an N1 chemisch jedoch magnetisch nicht äquivalent zueinander.

Eine systematische Substitution der Pyridyl-Einheit an N1 durch variable Imidazolyl-Funktionen bewirkte eine Veränderung des konfigurativen Verhaltens der Piperidon-Derivate. Anhand spektroskopischer Untersuchungen konnte bevorzugt die Bildung der entsprechenden *trans*-Isomere mit exo-endo-ständigen Substituenten nachgewiesen werden. Röntgenkristallstrukturanalysen der Piperidone **5** und **6** bestätigten die zuvor durch NMR-Studien erhaltenen Ergebnisse. Die Verbindung **5**, welche eine Benzimidazolymethyl-Funktionalität am tertiären Stickstoffatom N1 aufweist, konnte als Enol-Tautomer charakterisiert werden (vgl. Abbildung 29). Die Festkörperstruktur des an N1 Imidazolymethyl-substituierten Piperidon-Derivates **6** zeigt dabei ein identisches strukturelles Muster wie die Verbindung **5**. Wiederum befinden sich die Donoreinheiten an C2 und C6 in *trans*-Position, wobei einer der Imidazolringe die äquatoriale und der andere die axiale Position einnehmen.

Darüber hinaus konnte die Verknüpfung zwischen Tautomerie und Stereoisomerie ebenso für das Piperidon **7** gezeigt werden. Der Austausch der Pyridinringe an C2 und C6 durch sterisch anspruchsvolle methylierte Pyridyl-Einheiten führt ebenfalls zu einer *trans*-Konfiguration der Substituenten, welche vermutlich die energetisch günstigere Konfiguration präsentiert.

Abbildung 29 zeigt eine Übersicht der Festkörperstrukturen der Verbindungen **5**, **6** und **7**, wobei die illustrierten Piperidone jeweils als Enol-Tautomer mit exo-endo-ständigen Donoreinheiten an C2 und C6 vorliegen.

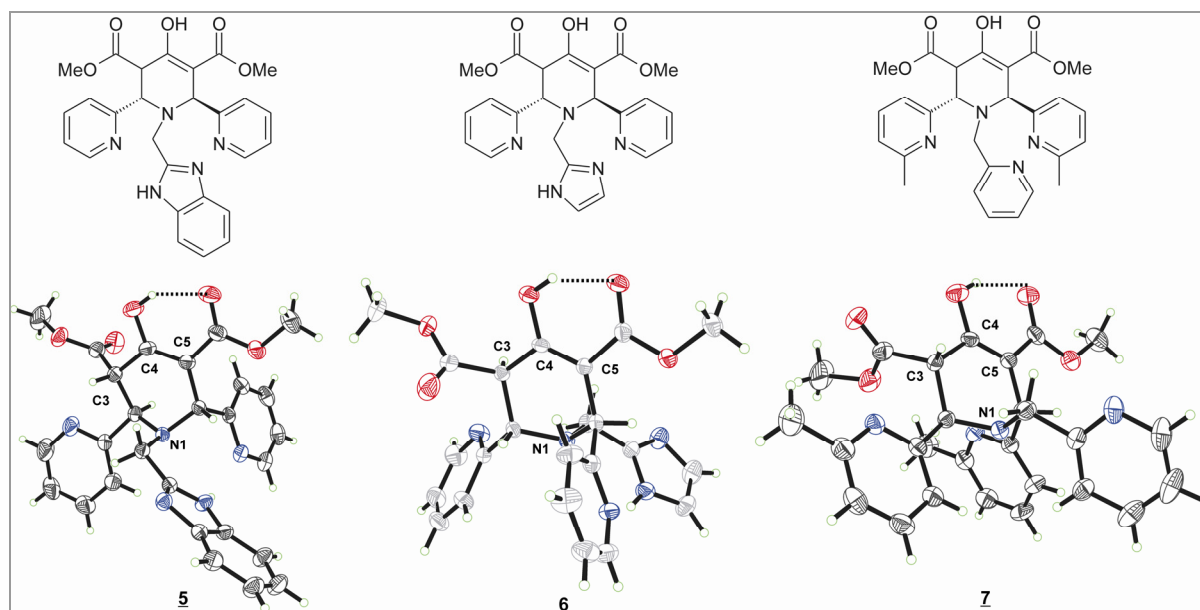


Abbildung 29. Kristallstrukturen der Verbindungen **5** (C(4)-OH = 1,340 Å, C(4)-C(5) = 1,356 Å), **6** (C(4)-OH = 1,340 Å, C(4)-C(5) = 1,348 Å) und **7** (C(4)-OH = 1,351 Å, C(4)-C(5) = 1,345 Å)

In Analogie zu den Strukturdaten der Verbindung **3b** liegt auch bei den dargestellten Piperidonen eine Verkürzung der Bindungslängen der C(4)-C(5)-Bindung vor. Ein Vergleich der Bindungslängen der jeweiligen C(4)-OH-Bindungen der drei aufgeführten Strukturen ergibt nur geringfügige Abweichungen (**5** C(4)-OH = 1,340 Å, **6** C(4)-OH = 1,340, **7** C(4)-OH = 1,351 Å), wobei das Piperidon **7** mit 1,351 Å den längsten Bindungsabstand C(4)-OH besitzt. Die Kristallstrukturen der Verbindungen **5**, **6** und **7** weisen starke Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxylfunktion an C4 und der benachbarten Carbonylgruppe an C3 auf, wobei die Abstände O-H...O zwischen 1,83 und 1,86 Å variieren. Die an dieser Stelle nicht diskutierten Piperidon-Derivate **1**, **2**, **4** und **8** wurden als Isomerengemisch aus *cis*- und *trans*-konfigurierten Verbindungen isoliert. Die mit Hilfe von Röntgenkristallstrukturanalysen und ^1H -NMR-Untersuchungen gewonnenen experimentellen Daten belegen, dass insbesondere sperrige Substituenten an N1 sowie voluminöse Donoreinheiten an C2 und C6 das Isomerengleichgewicht auf die Seite der *trans*-Verbindung verschieben. Ein einheitliches Konzept, um ausschließlich das bevorzugte *cis*-Isomer darzustellen, konnte im Rahmen der Arbeit nicht entwickelt werden, da zusätzliche Kriterien wie beispielsweise Reaktionsmedium und -temperatur einen Einfluss auf die Isomerenverteilung ausüben.

3.1.3 Hexadentate Pyridin- und Imidazol-substituierte Bispidin-Liganden

Das Bispidin-Derivat **9** (vgl. Tabelle 6), mit Pyridylmethyl-Gruppen an N3 und N7 sowie Pyridyl-Einheiten an C2 und C4 weist Komplexstabilitäten gegenüber Cu^{2+} im Bereich makrocyclischer Systeme auf [76, 82, 108]. Ferner zeigt die Röntgenkristallstruktur dieses Komplexes eine nahezu vollständige Abschirmung des Zentralatoms (vgl. Kapitel 2.2.2, S. 31), woraus sich eine hohe kinetische Stabilität im Hinblick auf Ligandenaustauschreaktionen mit exogenen Konkurrenten ableiten lässt.

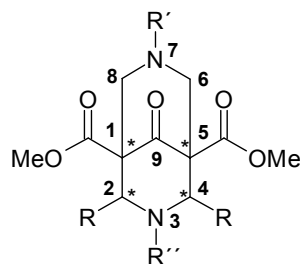
Verschiedene Gesichtspunkte liegen der Modifizierung des Pyridin-haltigen Bispidin-Grundgerüsts **9** mit variablen Imidazolyl-Donorgruppen zugrunde. Der Einfluss der Substitution von Pyridyl- durch Imidazolyl-Einheiten soll auf die Komplexstabilität gegenüber Cu^{2+} studiert werden. In diesem Zusammenhang besteht die Aufgabe, einzelne Strukturcharakteristika der Cu^{II} -Komplexe in Bezug auf die jeweilige Donoreinheit zu untersuchen und einem Vergleich zu unterziehen.

Zudem existiert die Option über die Einführung von Imidazolyl-Gruppen in das Liganden-Grundgerüst die Wasserlöslichkeit dieser Derivate – im Vergleich zu Pyridin-haltigen Verbindungen – zu erhöhen. So verfügt der Ligand **9** beispielsweise über eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit, woraus sich Probleme in Bezug auf die Durchführbarkeit radioaktiver Markierungsstudien im wässrigen Milieu ergeben.

Weiterhin besitzen Imidazolyl-Gruppen eine höhere Biokompatibilität als Pyridyl-Einheiten. Im Hinblick auf *In-vivo*-Untersuchungen könnten daraus Vorteile für Imidazol-substituierte Bispidin-Liganden resultieren.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Synthese neuartiger hexadentater Bispidin-Liganden konnte die Darstellung und Identitätsaufklärung der aus Tabelle 6 zu entnehmenden Derivate erzielt werden. Das Betrachtungsfeld eingeführter Donorgruppen beschränkt sich an dieser Stelle auf Pyridyl-, Pyridylmethyl-, Methylpyridyl-, Methylimidazolyl-, Imidazolethyl-, und Benzimidazolylmethyl-Einheiten. Hierbei erfolgte die Variation entsprechender Donorgruppen sowohl an C2/C4 als auch an N3/N7. Die analytische Charakterisierung der Bispidin-Derivate **9-17** wurde auf der Basis von NMR- und Massenspektrometrie sowie mit Hilfe der Elementaranalyse erhalten.

Im Folgenden werden Bispidin-Derivate, die als Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomer isoliert werden konnten, in die entsprechenden Bezeichnungen **a** (*cis*-Isomer) und **b** (*trans*-Isomer) unterteilt. Bei Liganden, die ausschließlich in Form eines Konfigurationsisomers separiert werden konnten, entfällt diese Unterteilung.

Tabelle 6: Substitutionsmuster synthetisierter multidentater Bispidin-Liganden mit Variation der Donorgruppen an N3/N7 und C2/C4

Verbindung	N3	N7	C2	C4
<u>9</u>				
<u>10</u>				
<u>11</u>				
<u>12</u>				
<u>13</u>				
<u>14</u>				
<u>15</u>				
<u>16</u>				
<u>17</u>				

Einführung von Imidazoly-Einheiten an N7

Die Einführung einer Imidazolethyl-Funktionalität am tertiären Aminostickstoffatom N7 erfolgte ausgehend vom Piperidon-Edukt **1**, welches über Pyridyl-Einheiten an C2/C6 und N1 verfügt. Die Darstellung des Liganden **10** erforderte – in Anlehnung an bereits publizierte Syntheserouten hexadentater Bispidin-Derivate [94, 113] – eine Verlängerung der Reaktionszeit von acht auf 24 Stunden.

Eine Syntheseführung unter erhöhten Temperaturen ($> 70^{\circ}\text{C}$) konnte aufgrund der thermischen Instabilität des hexadentaten Liganden **10** nicht durchgeführt werden, so dass die Umsetzung bei Raumtemperatur verlief. Das *trans*-Isomer **10** mit exo-endo-ständigen Pyridyl-Substituenten an C2 und C4 konnte in moderaten Ausbeuten und hoher chemischer Reinheit isoliert werden. Die Einkristallstrukturanalyse des $[\text{Cu}\mathbf{10}]$ -Komplexes ergab die in Abbildung 30 gezeigte Molekülgeometrie.

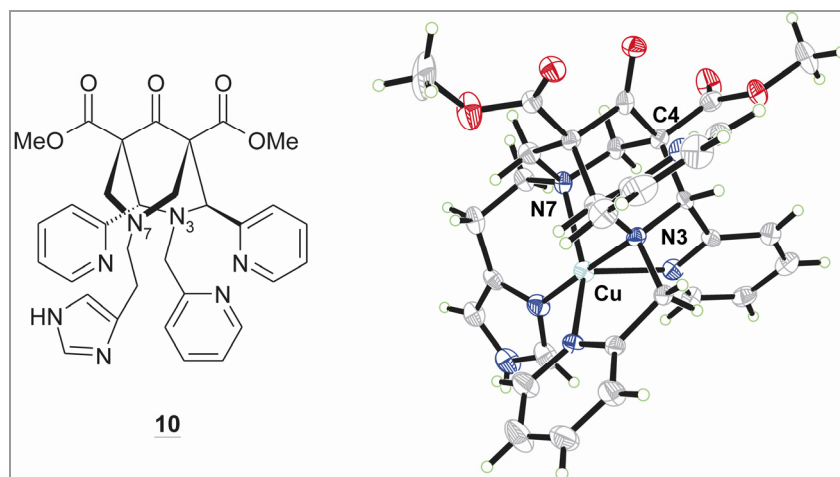


Abbildung 30. Darstellung der Struktur des Bispidin-Liganden **10** und Röntgenkristallstruktur des analogen Cu^{II} -Komplexes $[\text{Cu}\mathbf{10}]$ ($\text{Cu-N}(3) = 2,038 \text{ \AA}$, $\text{Cu-N}(7) = 2,102 \text{ \AA}$)

Der Koordinationspolyeder des Komplexes $[\text{Cu}\mathbf{10}]$ ist hierbei quadratisch-pyramidal angeordnet. Dabei kann eine fünffache Koordination des Zentralatoms mit den Stickstoff-Donoreinheiten verifiziert werden. Die fehlende Koordination des Pyridinringes an C4 wird durch die exo-ständige Position dieses Armes verursacht.

Einführung von Imidazolyl-Einheiten an N3

Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Darstellung des an N3 Benzimidazol-funktionalisierten Bispidin-Liganden **11**. Die Modifizierung des Grundgerüsts mit der sperrigen und sterisch anspruchsvollen Benzimidazolymethyl-Einheit führte zu einem erhöhten Synthesaufwand, wobei sich insbesondere die Reinigung dieser Verbindung als diffizil erwies. Die Isolierung des Bispidin-Derivates **11** wurde anhand verschiedener Reinigungsmethoden – wie beispielsweise Extraktions- oder Umkristallisationsversuche – erprobt. Die fraktionierte Kristallisation aus einem CH_3CN /Wasser-Gemisch führte zur Separation des *trans*-Isomers mit exo-endo-ständigen Pyridyl-Substituenten. Diverse Versuche zur Konfigurationsumkehr des *trans*-Isomers in das für die Komplexbildung favorisierte *cis*-Isomer auf der Basis einer Retro-Mannich-Reaktion verliefen ergebnislos. Dieses Resultat kann einerseits auf die voluminöse Benzimidazolyl-Funktionalität am tertiären Aminostickstoffatom N3 zurückgeführt werden, welche eine Ringöffnung an C2/C4

verhindert. Andererseits kann die *trans*-Konfiguration des Liganden **11** als die energetisch bevorzugte und damit thermodynamisch stabilere Geometrie diskutiert werden. Die Komplexbildung der Verbindung **11** mit Cu^{2+} ergibt daher eine fünffache Koordination zum Zentralatom.

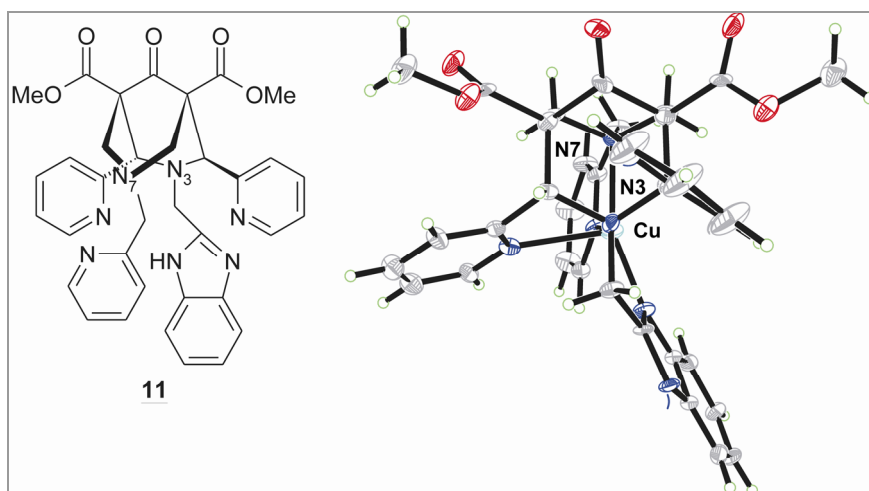


Abbildung 31. Darstellung der Röntgenkristallstruktur des Cu^{II} -Komplexes der Verbindung **11** ($\text{Cu-N}(3) = 2,098 \text{ \AA}$, $\text{Cu-N}(7) = 2,003 \text{ \AA}$)

Die Koordinationssphäre des Komplexes $[\text{Cu}\mathbf{11}]$ um das Cu^{2+} -Ion ist analog der in Abbildung 30 gezeigten Verbindung quadratisch-pyramidal. Das Stickstoff-Donoratom der Benzimidazolylmethyl-Einheit weist mit $1,927 \text{ \AA}$ den bisher kürzesten Abstand zu Cu^{2+} auf, der bisher für Cu^{II} -Bispidin-Komplexe referiert wurde. Dieser Aspekt deutet auf eine sehr stabile Bindung zum Zentralatom hin. Die voluminöse Benzimidazolyl-Gruppe impliziert zusätzlich eine sehr gute Abschirmung des Cu^{2+} -Ions von der Umgebung, die vergleichbar zu dem bereits beschriebenen sechsfach koordinierten Cu^{II} -Komplex des Chelators **9a** ist (vgl. Kap. 2.2.2, S. 31).

Tabelle 7: Bindungslängenvergleich der Komplexstrukturen $[\text{Cu}\mathbf{10}]$ und $[\text{Cu}\mathbf{11}]$

Bindungslängen [\AA]	$[\text{Cu}\mathbf{10}]$	$[\text{Cu}\mathbf{11}]$
$\text{Cu-N}(3)$	2,038 (8)	2,098 (9)
$\text{Cu-N}(7)$	2,102 (10)	2,003 (8)
$\text{Cu-N}_{(\text{Py-C}(2))}$	2,212 (11)	2,335 (10)
$\text{Cu-N}_{(\text{Py-C}(4))}$	-	-
$\text{Cu-N}_{(\text{Py/Bim-N}(3))}$	1,999 (10)	1,927 (10)
$\text{Cu-N}_{(\text{Py/Im-N}(7))}$	1,940 (10)	2,000 (9)
$\sum_{i=1}^6 (\text{Cu} - n_i)$	10,291 (49)	10,363 (46)

Ein direkter Vergleich der Cu-N-Bindungsängen der Komplexe [Cu**10**] und [Cu**11**] zeigt, dass beide Bispidin-Derivate den längsten Bindungsabstand zur an C2 gebundenen Pyridyl-Einheit aufweisen ([Cu**10**]: Cu-N_{(Py-C(2))} = 2,212 Å, [Cu**11**]: Cu-N_{(Py-C(2))} = 2,335 Å). Die Cu-N(7)-Bindung ist im Komplex [Cu**10**] mit 2,102 Å deutlich elongiert ([Cu**11**]: 2,003 Å). Die Summe aller Cu-N-Bindungsängen liegt beim Liganden **10** mit 10,291 Å in einem niedrigeren Bereich als beim Vertreter **11** mit 10,363 Å. Diese Tatsache beruht auf der Koordinationsflexibilität der Imidazolyl-Funktion im direkten Vergleich zur starren, sperrigen Benzimidazolyl-Gruppe.

Zusammenfassend belegen Untersuchungen zur Einführung Imidazol-funktionalisierter Donoreinheiten in das Bispidin-Grundgerüst an den tertiären Stickstoffatomen N3 und N7 die bevorzugte Bildung des *trans*-Isomers.

Einführung von Imidazolyl-Einheiten an C2/C4

Weiterführende Studien implizierten die Substitution der Pyridyl-Einheiten an C2 und C4 durch Methylimidazolyl-Funktionalitäten. Die Darstellung des in Abbildung 32 illustrierten Bispidin-Derivates **12** erfolgte durch die Umsetzung der Vorstufe **3** mit 2-Picolylamin und Formaldehyd. Im Fokus der Untersuchungen stand hierbei der Einfluss der Konfiguration der Piperidone **3a** und **3b** auf die Isomerenverteilung des Bispidin-Liganden **12**.

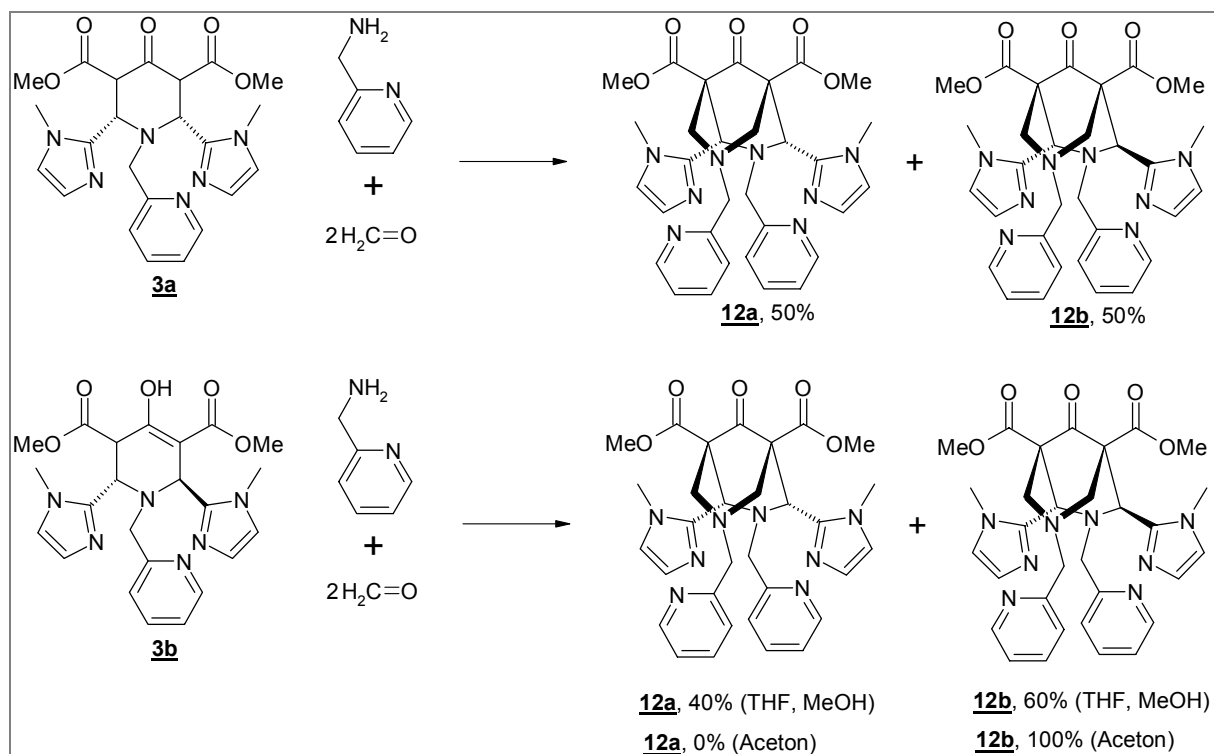


Abbildung 32. Umsetzung der Vorstufen **3a/3b** zum sechszähligen Bispidin-Liganden **12a/12b**

Ausgehend vom Keto-Tautomer **3a** mit *cis*-ständigen Methylimidazolyl-Einheiten brachte die Syntheseführung sowohl in THF als auch in Aceton keine vollständige Umsetzung zum Zielprodukt **12** hervor. Die nach Syntheseablauf durchgeführte Integralflächenauswertung der Peaks mit Hilfe der HPLC ergab generell, dass etwa 30% des Piperidon-Edukts **3a** in der Reaktionslösung verbleiben. Anschließend erfolgten Versuche zum Einfluss der Reaktionszeit auf die Produktausbeute. Dazu wurden sechs Reaktionsansätze nach ausgewählten Zeitintervallen (1 - 6 d) mit Hilfe der HPLC analytisch charakterisiert. Mit fortschreitender Zeit konnte jedoch keine Erhöhung der Ausbeute der Verbindung **12** beobachtet werden.

Ausgehend vom Enol-Tautomer mit *exo-endo*-ständigen Methylimidazolyl-Substituenten an C2 und C4 wurden infolgedessen weitere Umsetzungen durchgeführt. Die erhöhte Nukleophilie des Piperidons **3b** bedingt dabei eine erhöhte Reaktivität dieser Verbindung. Der Vergleich der Reaktionsmedien THF, MeOH und Aceton erbrachte hierbei vergleichbare Produktausbeuten (~ 80%). Unter Einsatz von Aceton kristallisierte der anvisierte Bispidin-Ligand **12** direkt aus der Reaktionslösung. Strukturchemische Untersuchungen mittels NMR ergaben, dass es sich bei der isolierten Verbindung um das Derivat mit *exo-endo*-ständigen Methylimidazolyl-Einheiten an C2 und C4 (**12b**) handelt. Vermutungen, dass Aceton in Anwesenheit des primären Amins 2-Picolylamin in die entsprechende Schiff-Base-Verbindung übergeht, konnten mittels NMR widerlegt werden.

Die überwiegende Zahl der im Rahmen der Reaktionsoptimierung erprobten Synthesen führte zur Bildung des entsprechenden Isomerengemischs des Bispidin-Liganden **12**. Auf diesen Ergebnissen basierend fanden Untersuchungen zur Konfigurationsumwandlung des kinetisch favorisierten *exo-endo*-Derivates in das für die Komplexierung bevorzugte *endo-endo*-Isomer statt. In Anlehnung an in der Literatur beschriebene Vorgehensweisen [94], wurde das Isomerengemisch einer thermischen Solvolyse in EtOH (MeOH) unterzogen. Der zeitliche Verlauf dieser Reaktion wurde mit Hilfe der HPLC überwacht und ergab, dass während des Versuchsablaufs eine Verschiebung der Isomerenproportion auftritt. Obwohl zu Beginn der Untersuchungen ein Gleichgewicht (50/50) der Verteilung der isomeren Verbindungen **12a** und **12b** verifiziert werden konnte, fand mit fortschreitender Zeit eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung des *trans*-Isomers **12b** statt. Auf der Grundlage dieser Resultate erfolgten Versuche zur Separation der Isomere **12a** und **12b** mittels präparativer HPLC, wobei eine gezielte Optimierung des Elutionsprofils keine Trennung der Verbindungen auf RP-18-Säulenmaterial ermöglichte.

Demzufolge fand die Umsetzung zum Cu^{II}-Komplex aus dem nach der Synthese vorliegenden Isomerengemisch im Verhältnis Ligand:Metall = 1:1 statt. Interessanterweise gelang es dabei, den Cu^{II}-Komplex des Liganden **12a** als *cis*-Isomer mit *endo-endo*-ständigen Methylimidazolyl-Einheiten an C2 und C4 zu isolieren.

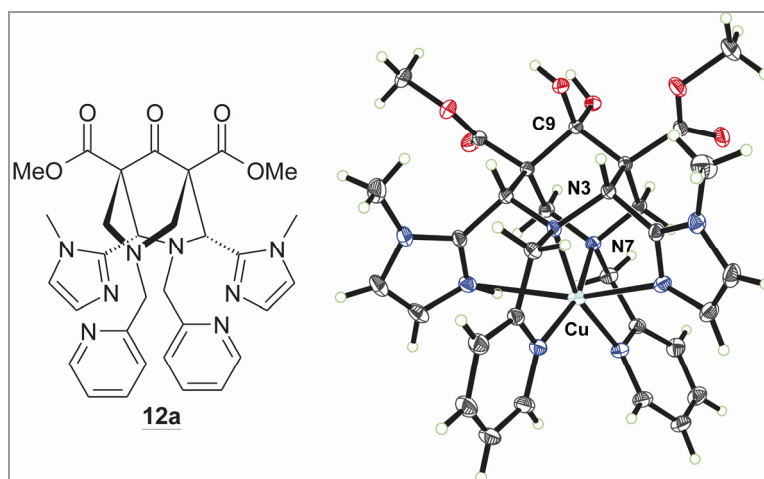


Abbildung 33. Kristallstruktur des Cu^{II}-Komplexes des Bispidin-Liganden **12a** (Cu-N(3) = 2,046 Å, Cu-N(7) = 2,054 Å)

Eine Veranschaulichung der Molekülstruktur des Komplexes [Cu**12a**] ist Abbildung 33 zu entnehmen. Der in einer sechsfachen Koordination vorliegende Komplex weist eine verzerrt oktaedrische Geometrie auf. Im direkten Vergleich zu den Komplexen [Cu**10**] und [Cu**11**] liegt die Ketogruppe an C9 hier in hydratisierter Form vor.

Ein Bindungslängenvergleich der Summe der Cu-N-Bindungen mit dem an C2 und C4 Pyridin-substituierten Derivat **9a** zeigt dabei nur unwesentliche Veränderungen. Die Cu-N_{(Im-C(2))}- sowie die Cu-N_{(Im-C(4))}-Bindungen weisen mit 2,362 Å und 2,677 Å eine Elongation im Vergleich zum Cu^{II}-Komplex des Liganden **9a** auf. In diesem Zusammenhang ergibt sich mit der Einführung der Imidazolyl-Substituenten eine Verkürzung der Cu-N_{(Py-N(3))}- und der Cu-N_{(Py-N(7))}-Bindungen von 2,013 Å auf 1,997 Å und von 2,031 Å auf 2,000 Å.

Tabelle 8: Bindungslängenvergleich der Komplexe [Cu**9a**] und [Cu**12a**]

Bindungslängen [Å]	[Cu 9a] [108]	[Cu 12a]
Cu-N(3)	2,093	2,046 (4)
Cu-N(7)	2,038	2,054 (3)
Cu-N _{(Py/Im-C(2))}	2,262	2,362 (4)
Cu-N _{(Py/Im-C(4))}	2,608	2,677 (4)
Cu-N _{(Py-N(3))}	2,013	1,997 (3)
Cu-N _{(Py-N(7))}	2,031	2,000 (3)
$\sum_{i=1}^6 (Cu - n_i)$	13,045	13,136 (21)

Die Modifizierung des Bispidin-Grundgerüsts mit Methylimidazolyl-Donorfunktionen an C2 und C4 zeigt, dass diese Vorgehensweise die Möglichkeit der Darstellung des für die Komplexbildung bevorzugten *cis*-Isomers mit endo-endo-ständigen Substituenten bietet.

Die isomerenreine Darstellung dieser Verbindung erfordert jedoch eine aufwendige Trennoperation.

Untersuchungen zur Komplexstabilität

Um Aussagen zur Komplexstabilität der neuartigen Imidazol-funktionalisierten Bispidin-Derivate zu erhalten, wurden mit Hilfe der Methode der Cyclovoltammetrie die Redoxpotentiale des Übergangs Cu^{2+} zu Cu^+ bestimmt. Am Beispiel verschiedener tetra-, penta- und hexadentater Bispidin-Liganden konnte bereits eine gute Korrelation der Redoxpotentiale mit den Stabilitätskonstanten ($\log K$) ermittelt werden [82]. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Redoxpotentiale ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}})$) der Verbindungen [Cu10], [Cu11], [Cu12a] und [Cu13].

Tabelle 9: Redoxpotentiale der Komplexe: [Cu10], [Cu11], [Cu12a] und [Cu13]

	[Cu10]	[Cu11]	[Cu12a]	[Cu13]
$E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}})^*$	-293 mV ^a	-296 mV ^a	-562 mV ^b	-325 mV ^a

* CH_3CN vs Ag/AgNO_3 ; $\mu = 0,1$

^a *trans*-Isomer, ^b *cis*-Isomer

Der direkte Vergleich der Redoxpotentiale der Verbindungen **10-13** ergibt für das Derivat **10** mit -293 mV die geringste Komplexstabilität gegenüber Cu^{2+} . Der Cu^{II} -Komplex des Liganden **11**, welcher an N3 über eine Benzimidazolyl-Einheit verfügt, weist ein Redoxpotential von -296 mV auf. Ein systematischer Austausch der Benzimidazolyl-Gruppe am tertiären Stickstoffatom N3 durch eine Imidazolethyl-Einheit bewirkt eine Erniedrigung des Redoxpotentials und somit einen Stabilitätsgewinn ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}})\text{13} = -325 \text{ mV}$). Ein weitaus größerer Potentialsprung kann jedoch anhand der Verbindung [Cu12a] belegt werden. Dabei kann das Redoxpotential von -562 mV mit einer erheblichen Stabilitätserhöhung im Vergleich zu [Cu10], [Cu11] und [Cu12a] assoziiert werden. Die erhöhte Stabilität der Verbindung **12a** kann insbesondere mit dem Vorliegen des *cis*-Isomers und der damit einhergehenden sechsfachen Koordination des Metallions erklärt werden. Im Vergleich zum pentadentaten Bispidin-Liganden, welcher an N3 und N7 eine Methylgruppe trägt ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}}) = -440 \text{ mV}$) [110], kann eine höhere Stabilität für das hexadentate Derivat **12a** abgeleitet werden.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Einführung von Imidazolyl-Funktionalitäten an den tertiären Aminostickstoffatomen N3 und N7 bevorzugt die Bildung des kinetisch favorisierten *trans*-Isomers bedingt, woraus ein Stabilitätsverlust der Cu^{II}-Komplexe resultiert. Dieser kann wiederum auf den fünffach koordinierten Koordinationspolyeder zurückgeführt werden. Die Funktionalisierung des Bispidin-Grundgerüsts mit Imidazolyl-Einheiten an C2 und C4 impliziert eine Erhöhung der Stabilität der Cu^{II}-Komplexe aufgrund der Absättigung des Komplexpolyeders.

Ein verbessertes Löslichkeitsverhalten im wässrigen Milieu konnte – mit Ausnahme der Benzimidazol-substituierten Verbindung **11** – bei allen hexadentaten Imidazol-funktionalisierten Bispidin-Derivaten erzielt werden.

Anhand der gezeigten Resultate lässt sich schlussfolgern, dass unabhängig von der Art der eingeführten Substituenten die Geometrie des Bispidin-Grundgerüsts nahezu unverändert bleibt, wodurch die Besonderheit der beachtlichen Rigidität unterstrichen wird. Überdies bewirkt ein Wechsel der Substituenten in C2/C4-Stellung von Pyridin zu Imidazol keine Veränderung der Koordinationsgeometrie der entsprechenden Komplexe – der hohe Präorganisationsgrad bleibt somit erhalten.

Schließlich gilt es hervorzuheben, dass die gezielte Modifizierung Imidazol-substituierter Bispidin-Derivate mit Target-spezifischen Molekülen aufgrund von zwei wesentlichen Aspekten nicht weiter verfolgt wurde:

- Die Isolierung der entsprechenden *trans*-Isomere N3- und N7-Imidazol-funktionalisierter Bispidin-Liganden erlaubt keine sechsfache Koordination des Zentralatoms, woraufhin diese Derivate für *In-vivo*-Studien tendenziell ungeeignet erscheinen.
- Die eingeschränkte Zugänglichkeit des für die Komplexbildung bevorzugten *cis*-Konformationsisomers mit endo-endo-ständigen Imidazolyl-Substituenten an C2/C4 begrenzt nachfolgende Konjugationen mit zielsuchenden Einheiten.

Weiterführende Studien zum Design biofunktionalisierbarer Bispidin-Derivate erfolgen aus diesen Gründen anhand des vierfach Pyridyl-substituierten Derivates **9a**.

3.2 Funktionalisierung des Liganden-Grundgerüsts mit kupplungsfähigen Domänen

Zur Darstellung des Liganden **9** wird der Piperidon-Precursor **1** in einer zweiten Mannich-Reaktion nach literaturbeschriebener Synthese [94] mit 2-Picolylamin und Formaldehyd in THF umgesetzt. NMR-spektroskopische Untersuchungen des erhaltenen Reaktionsproduktes belegen die Existenz des *cis*-Isomers **9a** mit endo-endo-ständigen Pyridyl-Substituenten an C2 und C4 sowie die der *trans*-Form **9b**, welche durch exo-endo-ständige Donoreinheiten charakterisiert ist. HPLC-Untersuchungen dieser Konfigurationsisomere zeigten ein unterschiedliches Elutionsprofil. Das entsprechende *cis*-Isomer **9a** weist im dargestellten UV-Chromatogramm eine Retentionszeit von 10,35 Minuten auf. Das *trans*-Isomer **9b** wird hingegen nach 9,65 Minuten eluiert (vgl. Abbildung 34).

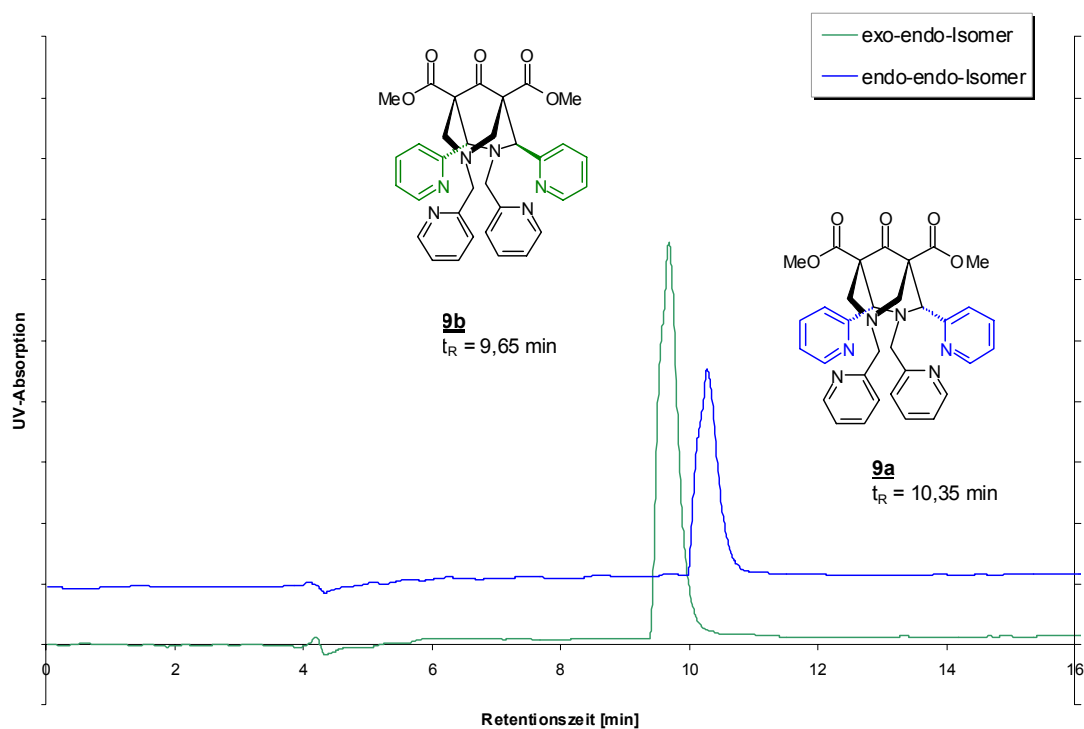


Abbildung 34. UV-Profil der HPLC-Chromatogramme der Konfigurationsisomere **9a** und **9b** (HPLC-System 1)

Eine Trennung der isomeren Strukturen **9a** und **9b** kann einerseits mit Hilfe der präparativen HPLC erzielt werden. Andererseits besteht die Möglichkeit auf dem Prinzip der Retro-Mannich-Reaktion basierend, durch Erhitzen des Isomerengemischs in EtOH eine Umwandlung der *trans*- in die *cis*-Form zu induzieren [108]. Dabei erlaubt eine cyclische Vorgehensweise die vollständige Transformation von *trans* zu *cis*. Beide Methoden führten zur Isolierung des reinen endo-endo-Isomers **9a**.

Gegenstand weiterer Untersuchungen waren umfassende Studien zur gezielten Funktionalisierung der Ketogruppe an C9. Erprobte Carbonylreaktionen mit Stickstoffbasen oder Umsetzungen zur C-C-Knüpfung nach Wittig und Knoevenagel zeigten jedoch, dass die Reaktivität und sterische Zugänglichkeit dieser funktionellen Gruppe eingeschränkt sind [6].

Daher wurde zur Darstellung biofunktionalisierbarer Derivate ausgehend vom Bispidin-Liganden **9a** zunächst die Carbonyleinheit an C9 zum Alkohol reduziert (vgl. Abbildung 35). Anschließend erfolgte die Hydrolyse der Esterfunktionen an C1 und C5, wodurch das Grundgerüst über zwei potentielle Angriffspunkte (C9, C1/C5) zur Konjugation mit geeigneten Linkern oder Biomolekülen verfügt.

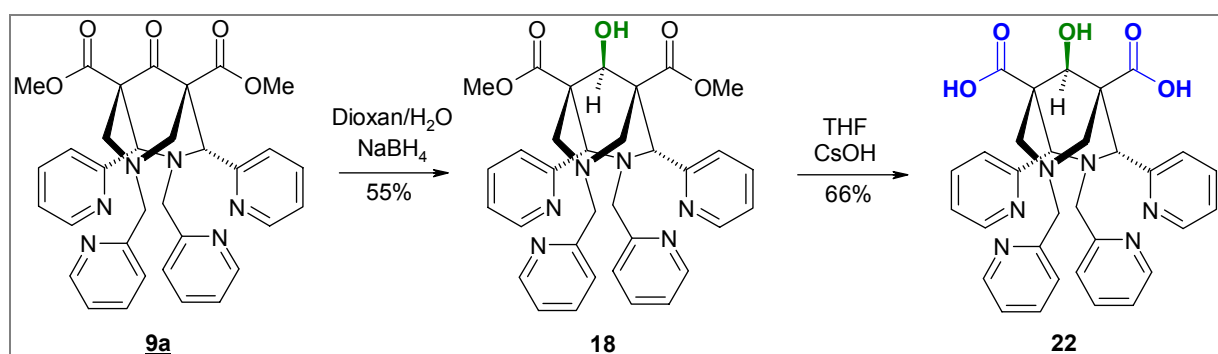


Abbildung 35. Reduktion des Liganden **9a** zu dem C9-Hydroxyl-modifizierten Chelator **18**; Esterhydrolyse zum Derivat **22**

Untersuchungen zur Reduktion des Bispidin-Grundgerüsts an C9

Aus der Einführung einer Hydroxylfunktion an Position C9 des Bispidin-Liganden **9a** lassen sich folgende Vorteile ableiten:

- Das Grundgerüst wird gegenüber Decarboxylierungsreaktionen – die oftmals bei 1,3-Dicarboxylverbindungen auftreten – an C1 und C5 stabilisiert.
- Ferner tritt eine erhebliche Verbesserung der Wasserlöslichkeit des Liganden **18** ein, infolgedessen die Durchführbarkeit radioaktiver Markierungsstudien vereinfacht wird.
- Die Hydroxylfunktion stellt eine potenzielle Kupplungsdomäne für sich anschließende Funktionalisierungen dar.
- Eine gezielte Syntheseführung ermöglicht ausschließlich die Isolierung des *anti*-Epimers der Verbindung **18**, so dass die Übersichtlichkeit für sich anschließende Reaktionssequenzen gegeben ist.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 (vgl. S. 25) aufgeführt, können bei der Reduktion von Bispidin-Liganden die korrespondierenden epimeren Formen entstehen. Diese Epimerenbildung lässt sich gezielt durch die Wahl des jeweiligen Reaktionsmediums steuern.

Die in der Literatur referierten Synthesewege in MeOH oder alternativ in Dioxan/Wasser wurden anhand des Bispidin-Liganden **9a** nachvollzogen [92]. Die dabei erhaltenen Ergebnisse korrelieren mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen. Eine Reduktion des Chelators **9a** in heißem, wasserfreien MeOH in Anwesenheit von NaBH₄ bedingt dabei die Bildung eines Gemischs aus *syn*- und *anti*-Epimer. NMR-spektroskopische Analysen des Produktes ergaben hierbei ein Epimerenverhältnis von etwa 70% *syn*- zu 30% *anti*-Epimer.

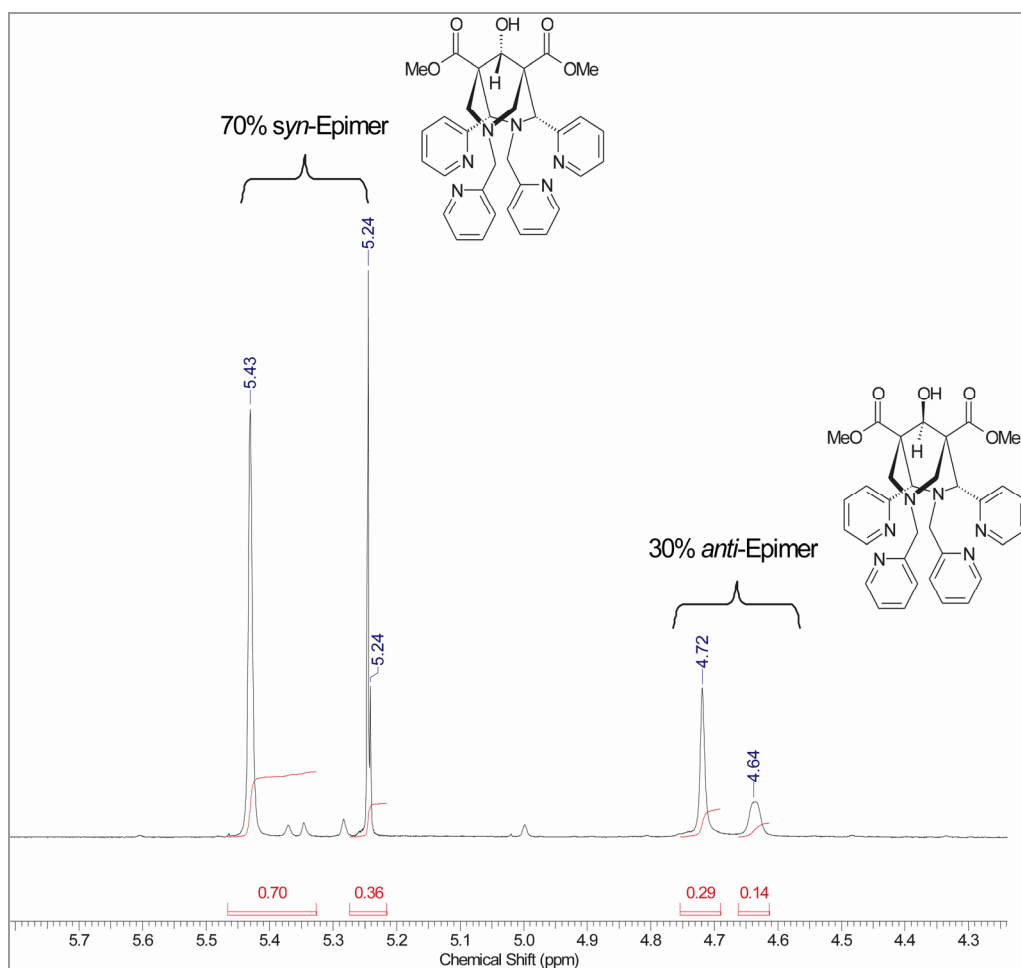


Abbildung 36. ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) des Epimerengemischs der Verbindung **18** (Reaktionsführung in MeOH, Reduktionsagens: NaBH₄)

Die Detektion der Protonensignale bei 5,24 ppm (C9-*H*) und 5,43 ppm (C2-*H*, C4-*H*) sind dem *syn*-Epimer der Verbindung **18** zuzuordnen. Die Signalaufspaltung der Protonen des *anti*-Epimers ist Hochfeld-verschoben, wobei das bei 4,64 ppm detektierte Signal dem Proton an C9 entspricht. Die Signale der Protonen an C2 und C4 konnten bei 4,72 ppm detektiert werden. Auf der Basis der Integraalauswertung gelang es, ein Verhältnis der korrespondierenden Alkohole von 7:3 *syn:anti* zu belegen.

Dementsprechend führen die gewählten Synthesebedingungen in MeOH bevorzugt zur *syn*-ständigen reduzierten Ligandenform. Die Darstellung des Liganden **18** in Dioxan/Wasser ermöglicht hingegen ausschließlich die Isolation des entsprechenden *anti*-Epimers in hohen Ausbeuten.

Diese Stereoselektivität bei der Reduktion der Verbindung **9a** lässt sich hierbei nicht mit Hilfe klassischer Lösungs- oder Reduktionsmitteleinflüsse erklären [123]. Im Zusammenhang mit der Reduktion in MeOH kann dabei die Bildung eines sterisch anspruchsvollen Zwischenproduktes $(\text{B(OMe)}_x\text{BH}_4^- ; x = 1-3)$ diskutiert werden. Dieses greift die C9-Carbonylgruppe des Grundgerüsts bevorzugt „von hinten“ an und bewirkt somit die favorisierte Bildung des *syn*-Epimers.

Zur Vereinfachung und Übersichtlichkeit der Syntheseführung dient das *anti*-Epimer mit endo-endo-ständigen Pyridyl-Substituenten als Basis für sich anschließende Modifizierungen des Grundgerüsts. Der röntgenkristallografische Nachweis der reduzierten Verbindung **18** ist in Abbildung 37 illustriert.

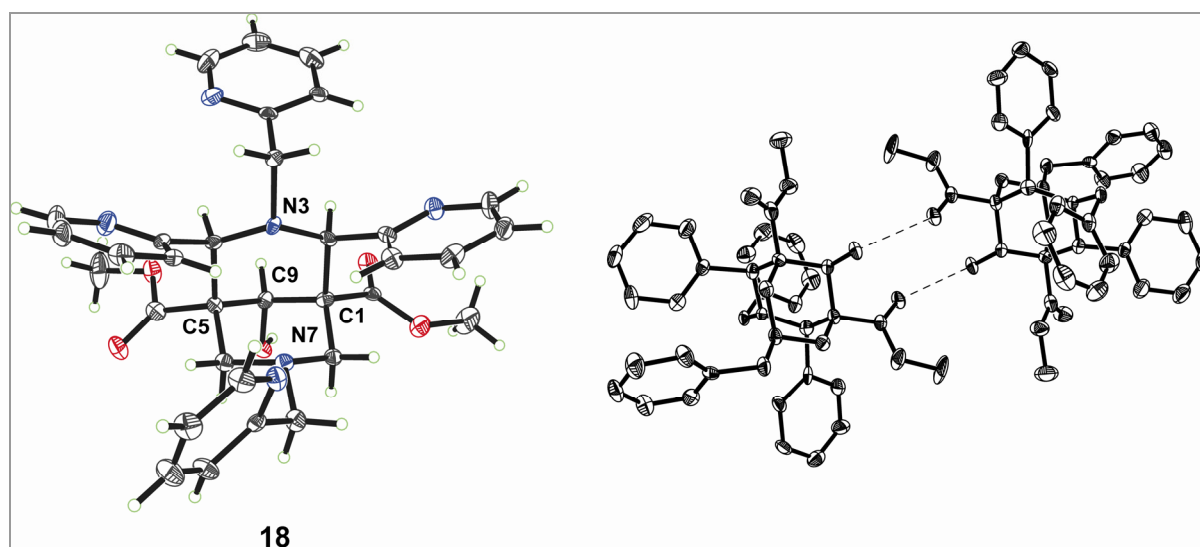


Abbildung 37. Einkristallstruktur des Bispidin-Liganden **18** (C(9)-OH = 1,423 Å, C(1)-O = 1,454 Å, C(5)-O = 1,447 Å, C-H...O = 2,82 Å)

Die rechts im Bild gezeigte Dimerisierung der Verbindung **18** resultiert aus der Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen der Hydroxylfunktion an C9 und den Estergruppen an C1 und C5. Bisherige Untersuchungen reduzierter Bispidin-Derivate zeigten, dass infolge der Reduktion eine Konformationsänderung eintritt, wobei intramolekulare OH-N-Interaktionen die Sessel-Wanne-Form stabilisieren können [76]. Entgegen den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen liegt der reduzierte Ligand **18** jedoch in einer abgeflachten Doppel-Sessel-Konformation vor.

Ferner erbringt die Einzelkristallstruktur der Verbindung **18** den Nachweis, dass die Pyridinringe an C2 und C4 eine endo-endo-ständige *cis*-Position einnehmen und die Ausrichtung der Hydroxylgruppe an C9 dem *anti*-Epimer entspricht.

Die Reduktion in Dioxan/Wasser wurde an verschiedenen substituierten Imidazol-haltigen Bispidin-Derivaten erprobt, wobei die reduzierten Verbindungen dabei in mäßigen Ausbeuten und ausschließlich als *anti*-Epimere mit exo-endo-ständigen Substituenten an C2 und C4 isoliert werden konnten.

Des Weiteren wurden Untersuchungen zur Funktionalisierung der Hydroxylgruppe an C9 anhand des Liganden **18** durchgeführt. In diesem Zusammenhang besteht prinzipiell die Möglichkeit die OH-Gruppe zu verestern oder zu verethern [92]. Im Rahmen der Synthesen konnte jedoch keine Umsetzung zur Zielverbindung beobachtet werden. Ferner sind potentiell darstellbare Esterderivate *in-vivo* instabil. Die Einführung von Ethergruppen wird durch die nukleophilen Stickstoffatome erschwert und führt zu unerwünschten Nebenreaktionen [6].

Infolgedessen lag der Fokus zur Darstellung biofunktionalisierbarer Bispidin-Liganden auf der Esterhydrolyse der C1/C5-Funktionalitäten.

Hydrolyse der Estergruppen an C1 und C5

Die Esterhydrolyse der Verbindung **18** erfolgt in Anwesenheit der Base Cäsiumhydroxid in wasserfreiem THF. Die Motivation, Cäsiumhydroxid anstelle von Natrium- oder Kaliumhydroxid zu verwenden, ergab sich dabei aus der verminderten Neigung des Cäsium-Ions zur Koordination mit den entsprechenden Bispidin-Liganden. Weiterhin verfügt Cäsium-Hydroxid – infolge geringerer Wechselwirkungen zwischen dem Metall- und dem Hydroxid-Ion – über eine erhöhte Reaktivität.

Zur Hydrolyse der Esterfunktionen rührt man die Edukte über Nacht, um anschließend durch gezieltes Einstellen des pH-Wertes auf 6 die gewünschte Zielsubstanz **22** aus EtOH zu isolieren. ¹H-NMR-spektroskopische Analysen zeigten das charakteristische Aufspaltungsmuster der Protonensignale des für die Komplexierung erwünschten *cis*-Isomers. Weiterhin konnte die einfach hydrolisierte Verbindung **23** identifiziert werden. Die folgende Abbildung zeigt das analytische HPLC-UV-Profil des Produktspektrums, das nach der Hydrolyse der Verbindung **18** vorlag.

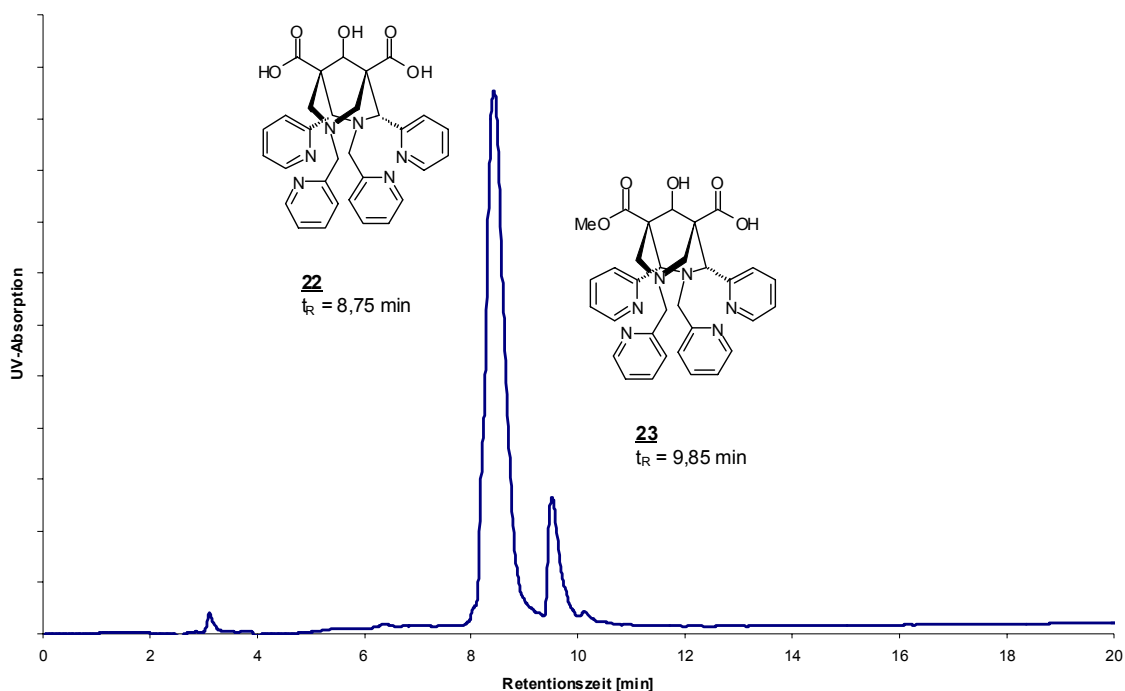


Abbildung 38. Präparatives HPLC-Chromatogramm zur Separation der Verbindungen **22** und **23** (HPLC-System 4)

Auf der Basis der Integralfächenauswertung konnte ein Verhältnis von Mono- (**23**) zu Dicarbonsäure (**22**) von etwa 15% zu 85% bestimmt werden. Eine systematische Steuerung der Syntheseführung gestattet dabei das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung eines Produktes zu verschieben. Wie Abbildung 38 verdeutlicht, gelang es, mit Hilfe präparativer HPLC-Methodik eine Separation der Verbindungen **22** und **23** zu erzielen. Der einfach hydrolysierte Ligand **23** stellt im Hinblick auf die Anknüpfung von Linkern oder Biomolekülen eine attraktive Verbindung dar, da dieses Derivat die Möglichkeit einer Monofunktionalisierung bietet. Im Kapitel 3.4.1 (vgl. S. 68) soll näher auf Konjugationen dieser Art eingegangen werden.

Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenstellung der HPLC-UV-Retentionsmuster der Pyridyl-substituierten Bispidin-Liganden **9a**, **18** und **22**. Die Verbindung **22** ($t_R = 8,13$ min) besitzt mit den Carboxylgruppen an C1 und C5 die höchste Hydrophilie und wird dementsprechend, gefolgt von der reduzierten Dimethylesterverbindung **18** ($t_R = 9,40$ min), zuerst von der Säule eluiert. Der unmodifizierte Ligand **9a** ($t_R = 10,35$ min) weist aufgrund der erhöhten Lipophilie die längste Verweilzeit auf RP-18-Material auf.

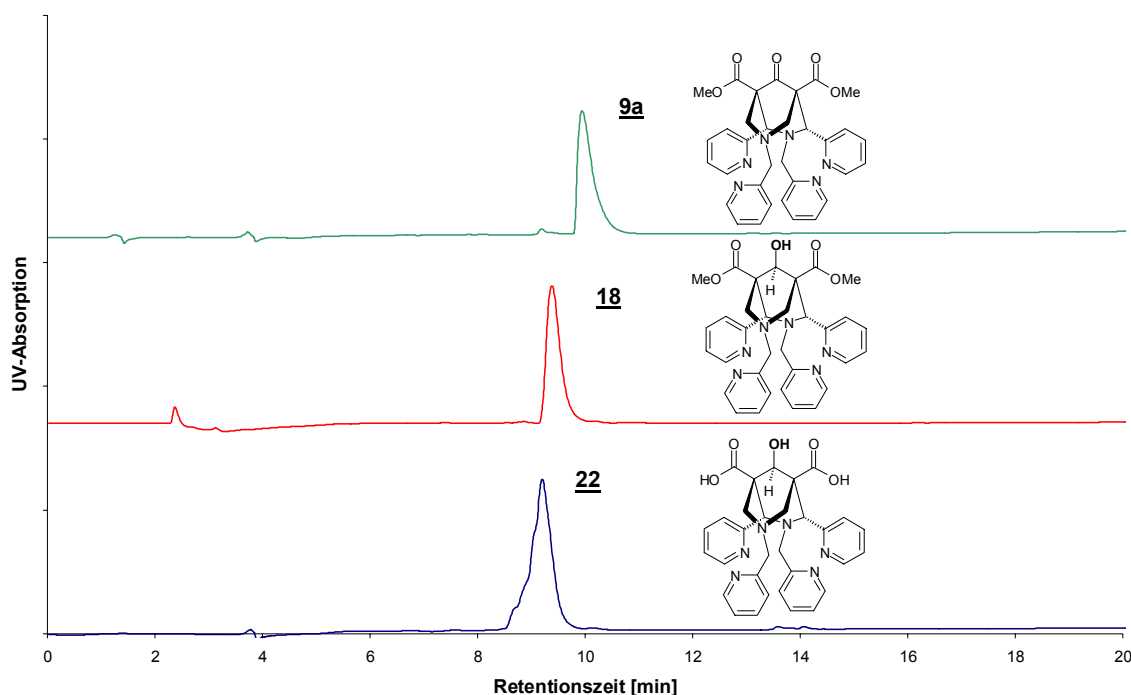


Abbildung 39. HPLC-Chromatogramme (UV-Absorption) der Verbindungen **9a**, **18** und **22** (HPLC-System 1)

*Untersuchungen zum Komplexbildungsverhalten der Liganden **9a**, **18** und **22** mit Cu^{2+}*

Der Cu^{II} -Komplex des Pyridin-haltigen Bispidin-Liganden **9a** ist bereits umfassend in der Literatur charakterisiert [108], weshalb sich Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorwiegend auf die Komplexe der Liganden **18** und **22** stützen. $[\text{Cu}9\text{a}]$ wurde als Referenzkomplex in die Betrachtungen zum Komplexbildungsverhalten hexadentater Bispidin-Derivate miteinbezogen.

Die Synthese der Cu^{II} -Komplexe erfolgte dabei in einem 1:1-Verhältnis Ligand: $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ in MeOH bei Raumtemperatur. Kristalle der jeweiligen Cu^{II} -Komplexe wurden dabei vorwiegend aus MeOH (gegebenenfalls CH_3CN) durch Etherdiffusion erhalten.

Untersuchungen zur Kinetik der Komplexierung der Liganden **9a**, **18** und **22** mit Cu^{2+} wurden mittels UV-Vis-Spektroskopie durchgeführt. Dazu wurden 350 μl einer $5 \cdot 10^{-3}$ M wässrigen Ligandenlösung zu 350 μl einer $5 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung gegeben. Über eine Zeitspanne von 60 Minuten erfolgte die Spektrenaufzeichnung, wobei die Aufnahme nach einer Minute mit der nach 60 Minuten identisch war, woraus eine schnelle Kinetik der Komplexbildung abgeleitet werden kann. Die für d^9 konfigurierte Cu^{2+} -Ionen spezifische $d-d$ -Bande wurde für die Verbindungen $[\text{Cu}9\text{a}]$, $[\text{Cu}18]$ und $[\text{Cu}22]$ bestimmt.

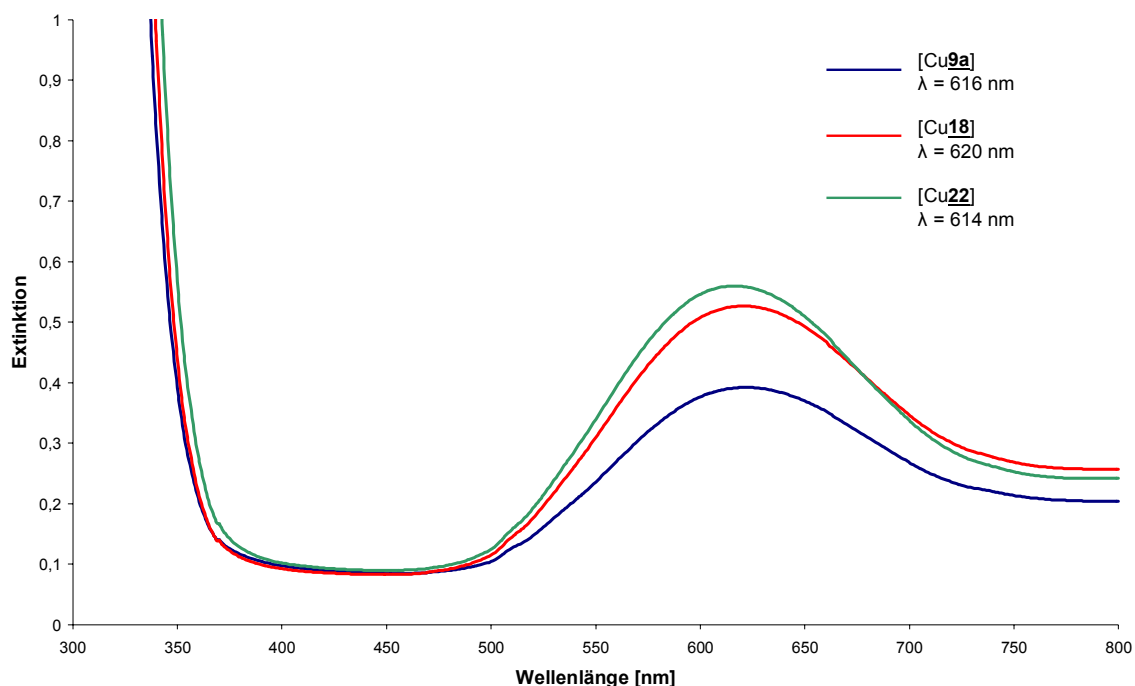


Abbildung 40. UV-Vis-Spektren der Cu^{II}-Komplexe ($c_L = 5 \cdot 10^{-3}$ mol/l, Wasser, $\lambda = 300-800$ nm): [Cu9a]: $\lambda_{dd} = 616$ nm, $\epsilon = 80$ l mol⁻¹ cm⁻¹; [Cu18]: $\lambda_{dd} = 620$ nm, $\epsilon = 100$ l mol⁻¹ cm⁻¹; [Cu22]: $\lambda_{dd} = 614$ nm, $\epsilon = 110$ l mol⁻¹ cm⁻¹)

Wie zu erwarten, liegt das jeweilige Extinktionsmaximum des *d-d*-Übergangs bei den untersuchten Komplexen im Bereich von 614-620 nm. Die *d-d*-Bande des Komplexes [Cu18] ($\lambda_{dd} = 620$ nm) ist im Vergleich zu den Verbindungen [Cu9a] ($\lambda_{dd} = 616$ nm) und [Cu22] ($\lambda_{dd} = 614$ nm) geringfügig bathochrom verschoben.

Im Anschluss an Untersuchungen zur Kinetik der Komplexbildung schlossen sich erste Stabilitätsstudien ebendieser Komplexe an. Dazu wurden Challenge-Experimente in Anwesenheit des Konkurrenzliganden Glutathion durchgeführt. Bei einer konstanten Konzentration an Cu^{II}-Bispidin-Komplex ($c_{[Cu9-18]} = 2 \cdot 10^{-3}$ M) wurde Glutathion sowohl bei äquimolarer Konzentration ($c_{Glutathion} = 2 \cdot 10^{-3}$ M) als auch im Überschuss ($c_{Glutathion} = 2 \cdot 10^{-1}$ M) zugegeben. Innerhalb einer Zeitspanne von 24 Stunden konnte dabei keine Veränderung der *d-d*-Bande des UV-Vis-Spektrums der Verbindungen [Cu9a], [Cu18] und [Cu22] beobachtet werden. Diese Resultate schließen einen Ligandenaustausch in Anwesenheit von Glutathion aus und deuten somit auf eine hohe kinetische Inertheit der Cu^{II}-Bispidin-Komplexe hin.

Eine weitere Möglichkeit, um Aussagen über die Komplexstabilitäten mit Cu²⁺ zu erhalten, bietet die Methode der potentiometrischen Titration. Der hohe Substanzbedarf dieses Verfahrens und die, aufgrund der Vielzahl verschiedener protonierbarer Molekülpositionen (Amin-, Pyridin-, Imidazolstickstoff, OH- und COOH-Gruppen), diffizile Auswertung, begrenzt jedoch dessen Durchführbarkeit. Aus diesen Gründen dient an dieser Stelle die Cyclische Voltammetrie als Screening-Methode, um über die Ermittlung der Redoxpotentiale des Übergangs Cu²⁺ zu Cu⁺, Aussagen zur Stabilität von Cu^{II}-Bispidin-Komplexen zu erhalten.

Im Allgemeinen besteht eine gute Korrelation zwischen der Stabilität der Cu^{II}-Komplexe und dem Redoxpotential [76, 82], die für eine schnelle und qualitative Abschätzung der Komplexstabilitäten verwendet werden kann. Grundlage dafür ist, dass die Relationen der Stabilitäten der Cu^I-Komplexe mit denen der Cu^{II}-Komplexe übereinstimmen [124].

Tabelle 10: Redoxpotentiale der Verbindungen [Cu**9a**], [Cu**18**], [Cu**22**] und [CuCyclam]

	[Cu 9a]	[Cu 18]	[Cu 22]	[Cu]Cyclam
$E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}})^*$	-573 mV	-596 mV	-690 mV	-431 mV

* CH₃CN vs Ag/AgNO₃; $\mu = 0,1$

Die ermittelten Redoxpotentiale zeigen, dass mit der Reduktion des Pyridin-substituierten Liganden **9a** und der sich anschließenden Esterhydrolyse eine Erniedrigung des Potentialsprunges von $E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}}) = -573 \text{ mV}$ zu $E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}}) = -690 \text{ mV}$ eintritt. Somit ergibt sich aus diesen Werten ein Stabilitätsgewinn beim Übergang vom Bispidin-Liganden **9a**, über die reduzierte Verbindung **18** bis hin zum dihydrolisierten Derivat **22**. Aus dem Vergleich der Redoxpotentiale aus Tabelle 10 mit den Werten, die für Imidazol-substituierte Liganden bestimmt wurden ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}}) = -293$ bis -562 mV), lässt sich eine höhere Stabilität der Pyridin-haltigen Derivate ableiten. Eine Gegenüberstellung der Redoxpotentiale der Derivate **9a**, **18** und **22** mit dem Makrocyclus Cyclam zeigt einen erhöhten Potentialsprung und damit einhergehend eine höhere Stabilität von Liganden auf der Basis des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans unter den gewählten experimentellen Bedingungen.

Mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die Molekülgeometrie der Komplexverbindungen [Cu**18**] und [Cu**22**] ermittelt werden.

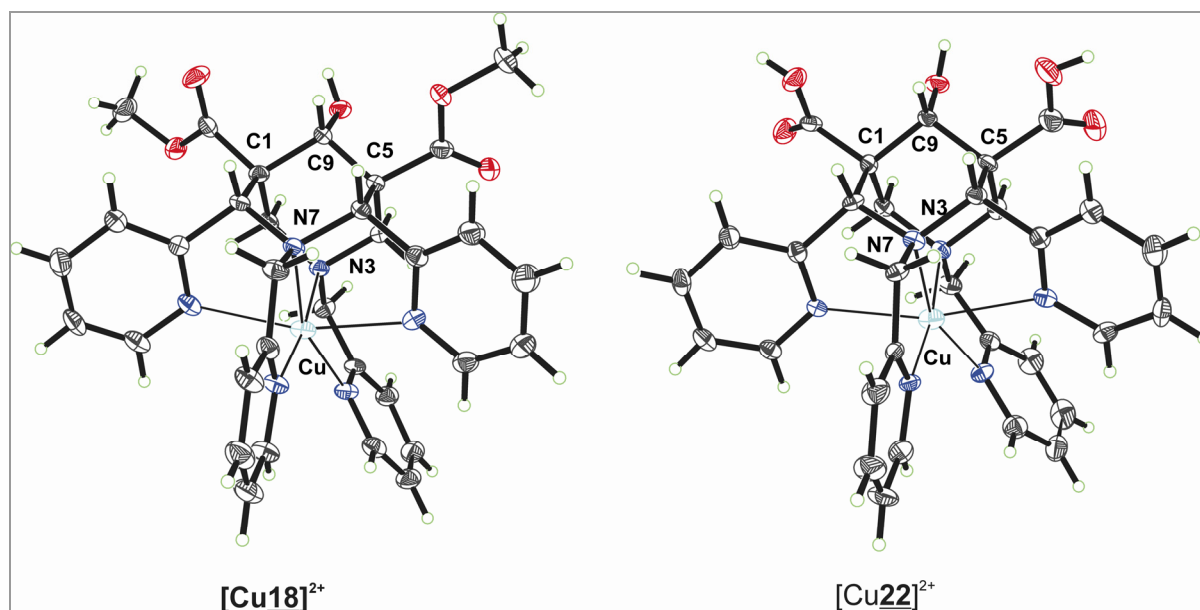


Abbildung 41. Röntgenkristallstrukturen der Verbindungen $[\text{Cu18}]^{2+}$ ($\text{Cu-N(3)} = 2,063 \text{ \AA}$, $\text{Cu-N(7)} = 2,028 \text{ \AA}$) und $[\text{Cu22}]^{2+}$ ($\text{Cu-N(3)} = 2,064 \text{ \AA}$, $\text{Cu-N(7)} = 2,028 \text{ \AA}$); koordinierendes Gegenion $(\text{NO}_3)^{2-}$

Die Kristallstrukturen der Komplexe $[\text{Cu18}]^{2+}$ und $[\text{Cu22}]^{2+}$ belegen eine ebenso verzerrt oktaedrische Konformation wie der Cu^{II} -Komplex des Bispidin-Liganden **9a** (vgl. Kap. 2.2.2, S. 31) [108]. Die Koordinationspolyeder beider Komplexe sind durch jeweils sechs Stickstoff-Donoratome gesättigt. Anhand der Festkörperstruktur des Komplexes $[\text{Cu22}]^{2+}$ ist die gute Zugänglichkeit der Carboxylgruppen an C1 und C5 für sich anschließende Kupplungsreaktionen zu erkennen.

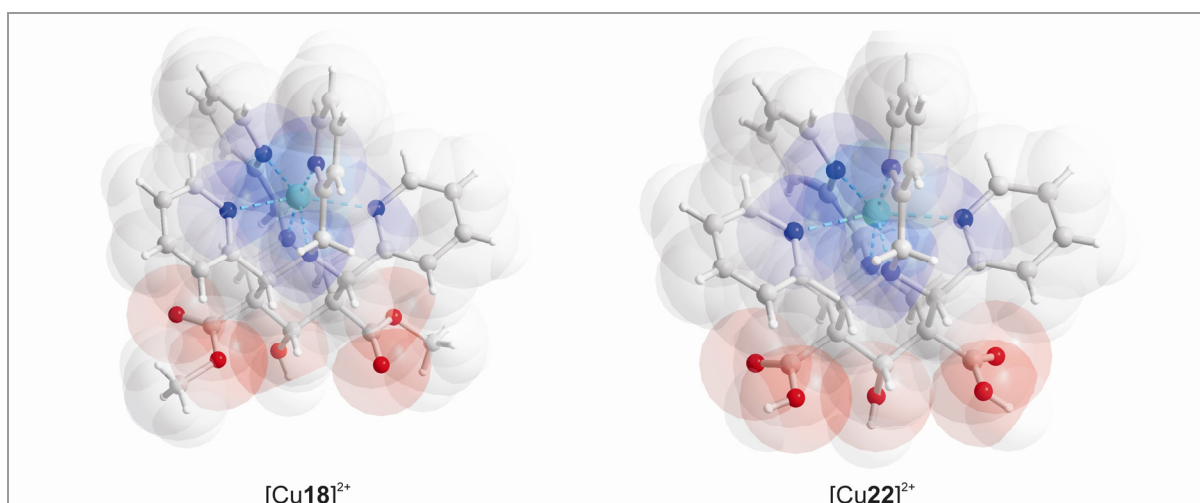


Abbildung 42. Kalottenmodelle der sechsfach koordinierten Cu^{II} -Komplexe der Bispidin-Derivate **18** und **22**

Die Kalottenmodelle der Cu^{II} -Komplexe $[\text{Cu18}]^{2+}$ und $[\text{Cu22}]^{2+}$ weisen eine nahezu vollständige Abschirmung des Zentralatoms von der Umgebung auf.

Im Hinblick auf Ligandenaustauschreaktionen mit exogenen Konkurrenten kann daher eine hohe kinetische Inertheit der Verbindungen abgeleitet werden.

Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht struktureller Daten der Komplexverbindungen $[\text{Cu}\underline{9a}]^{2+}$, $[\text{Cu}\underline{18}]^{2+}$ und $[\text{Cu}\underline{22}]^{2+}$.

Tabelle 11: Vergleich ausgewählter Strukturcharakteristika der Cu^{II} -Komplexe der Liganden 9a, 18 und 22

Bindungslängen [Å]	$[\text{Cu}\underline{9a}]^{2+}$ [108]	$[\text{Cu}\underline{18}]^{2+}$	$[\text{Cu}\underline{22}]^{2+}$
Cu-N(3)	2,093	2,063(5)	2,064(5)
Cu-N(7)	2,038	2,028(5)	2,028(5)
Cu-N _{(Py-C(2))}	2,262	2,387(6)	2,333(5)
Cu-N _{(Py-C(4))}	2,608	2,538(5)	2,551(5)
Cu-N _{(Py-N(3))}	2,013	1,976(5)	1,986(5)
Cu-N _{(Py-N(7))}	2,031	2,001(5)	2,016(5)
$\sum_{i=1}^6 (\text{Cu} - n_i)$	13,045	12,993 (31)	12,978 (30)
Abstände [Å]			
N(3)-N(7)	2,840	2,818(5)	2,803(5)
N _{(C(2))} -N _{(C(4))}	4,696	4,719(5)	4,714(5)

Erwartungsgemäß ergibt eine Gegenüberstellung der Bindungslängen der Cu^{II} -Komplexe der Verbindungen 9a, 18 und 22 keine erheblichen Unterschiede. Die Abstände $\text{Cu-N}_{(\text{Py}(\text{C}2))}$ sind in den Komplexen $[\text{Cu}\underline{18}]^{2+}$ (2,387 Å) und $[\text{Cu}\underline{22}]^{2+}$ (2,333 Å) im Vergleich zu $[\text{Cu}\underline{9a}]^{2+}$ (2,262 Å) elongiert. Die äquivalenten Bindungen $\text{Cu-N}_{(\text{Py}(\text{C}4))}$ bei $[\text{Cu}\underline{18}]^{2+}$ (2,538 Å) und $[\text{Cu}\underline{22}]^{2+}$ (2,551 Å) sind im Vergleich zu $[\text{Cu}\underline{9a}]^{2+}$ (2,608 Å) hingegen verkürzt. Ferner weist der Komplex $[\text{Cu}\underline{22}]^{2+}$ eine Verkürzung der axialen Cu-N-Bindungen zu N3 und N7 auf. Die kleinste Summe der Bindungsabstände Cu-N konnte für den Cu^{II} -Komplex des Liganden 22 ermittelt werden.

3.3 Funktionalisierung mehrzähliger Bispidin-Derivate mit Linkerdomänen

Die Ladung, Polarität, Lipophilie sowie metabolische Stabilität entsprechender Linker erlaubt eine gezielte Beeinflussung der pharmakologischen Eigenschaften des jeweiligen Radiopharmakons [125]. Folgende zwei Arbeitshypothesen stehen im Hinblick auf die Einführung verschiedener Linker in das Bispidin-Grundgerüst im Mittelpunkt der Untersuchungen:

- Die Kupplung von Chelatliganden bedingt oftmals eine Erniedrigung der Rezeptoraffinität Tumor-affiner Peptidsequenzen. Die Einführung von geeigneten Linkern bietet somit prinzipiell die Möglichkeit, diesen Affinitätsverlust zu minimieren und damit eine hohe Target-spezifische Akkumulation zu garantieren.
- Die Funktionalisierung der Bispidin-Derivate mit Linkereinheiten, welche eine selektive Reaktivität gegenüber Thiol- oder Aminogruppen aufweisen, ermöglicht deren Kupplung an zielsuchende Antikörper.

Der Bispidin-Ligand **22** verfügt, neben der bereits in Kapitel 3.2 (vgl. S. 53) diskutierten Hydroxylfunktion an C9, durch die Carboxylgruppen an den Brückenkohlenstoffatomen C1 und C5 über zwei weitere Anknüpfungsstellen für Target-spezifische Biomoleküle. Wie Abbildung 43 verdeutlicht, basieren Untersuchungen zur Konjugationschemie von Bispidin-Derivaten auf zwei grundsätzlichen Ansätzen.

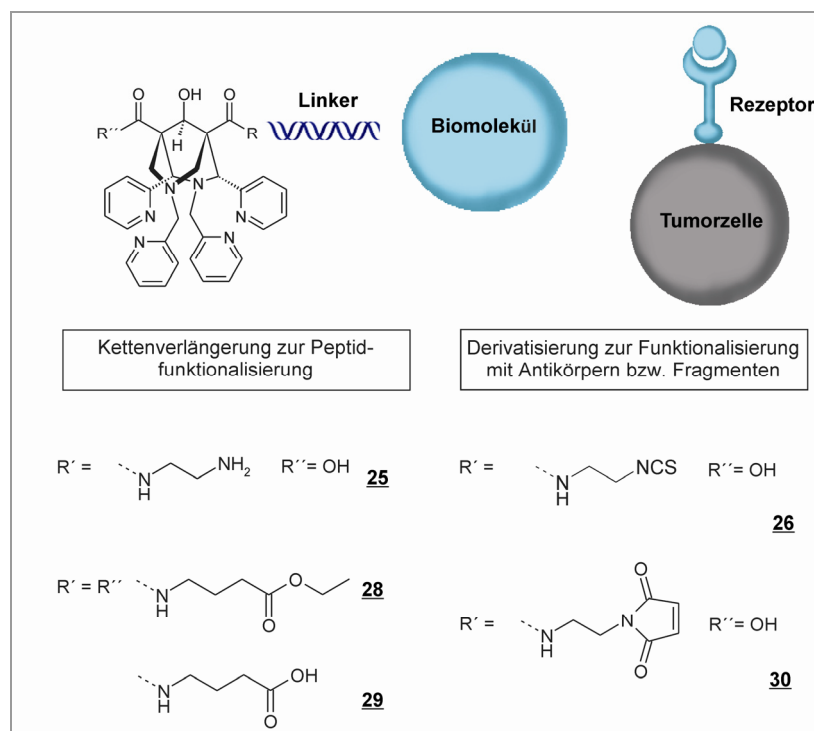


Abbildung 43. Konzeption der Linker-Derivatisierung des hexadentaten Bispidin-Liganden **22**

Einerseits sollen die entsprechenden Bispidin-Linker-Derivate so konzipiert werden, dass über entsprechende Amin- oder Carboxylfunktionen sowohl Peptide als auch PNA-Sequenzen an das Grundgerüst angedockt werden können. Andererseits ist es im Rahmen therapeutischer Anwendungen wünschenswert, Antikörper oder deren Fragmente in das Liganden-Rückgrat einzuführen. Der Fokus der Arbeiten liegt hierbei sowohl auf der Darstellung von Maleinimid-Derivaten für Thiolkupplungen als auch auf der Synthese Isothiocyanat-funktionalisierter Liganden, welche über Thioharnstoff-Einheiten an Aminogruppen gekuppelt werden können.

Die Darstellung der gezeigten Bispidin-Linker-Strukturen **25**, **28** und **30** konnte unter Einsatz des Kupplungsagens 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluor-phosphat (HBTU) in Anwesenheit der Hünig-Base Diisopropylethylamin (DIPEA) erzielt werden. Der Mechanismus dieser *In-situ*-Kupplungsreaktion ist in Abbildung 44 illustriert.

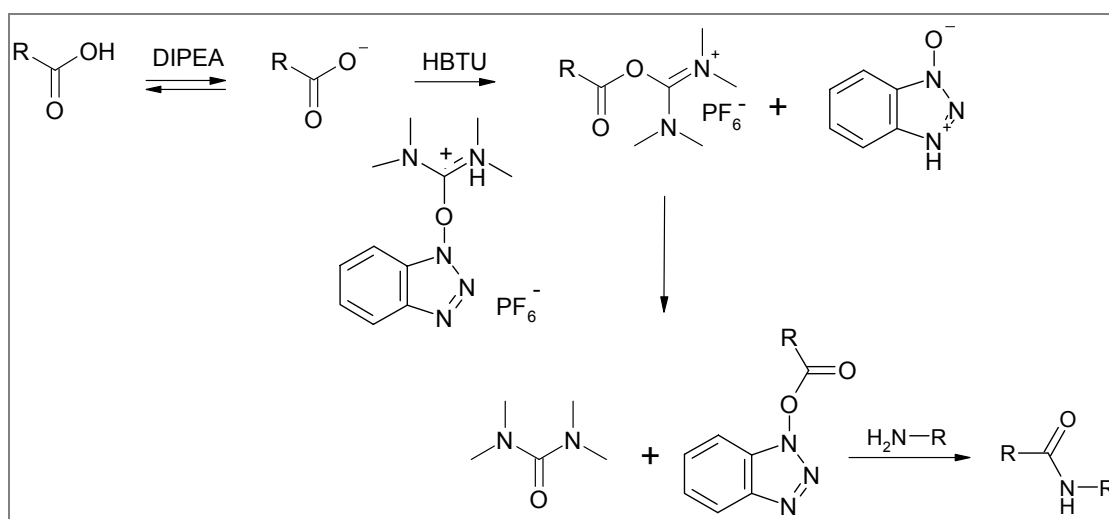


Abbildung 44. Prinzip der *In-situ*-Peptidkupplung mittels HBTU und der Hünig-Base DIPEA [126]

Die Knüpfung der Peptidbindung erfolgt dabei über die Aktivierung der Carboxylfunktion der jeweiligen Säurekomponente und dem sich anschließenden nukleophilen Angriff der Aminogruppe-tragenden Verbindung. Diese Umsetzung verläuft in Anwesenheit des Aminium-/Uronium-Derivates HBTU über die Bildung eines Aktivesters, an den sich die Kupplung des primären Amins anschließt. Die Zugabe der tertiären Base DIPEA ist essentiell, um die entsprechende Säuregruppe zu deprotonieren und ferner eine Protonierung der Aminkomponente zu unterbinden.

Auf diesem Mechanismus basierend wurden Versuche zur kovalenten Bindungsknüpfung zwischen den Carboxylfunktionen der Verbindung **22** mit Aminogruppen verschiedener Linker vorwiegend in DMF bei Raumtemperatur durchgeführt.

Der Reaktionsverlauf wurde dabei mit Hilfe der HPLC verfolgt. Die schematische Reaktionssequenz der Kupplung des Boc-geschützten Ethylendiamin-Linkers an das Derivat **22** ist in Abbildung 45 illustriert.

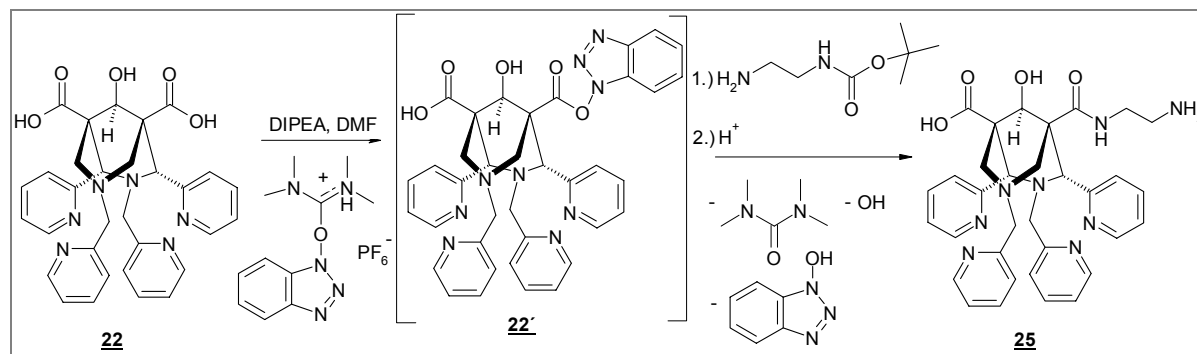


Abbildung 45. Reaktionsabfolge zur Darstellung des Bispidin-Liganden **25** aus **22**

Die Darstellung der Verbindung **25** erfolgte über die Bildung des Aktivesters **22'**, indem das Bispidin-Derivat **22** in Anwesenheit von HBTU und DIPEA in DMF vorgelegt wurde. Die Zugabe des einfach Boc-geschützten Ethylendiamins fand nach fünfminütiger Zeitverzögerung statt, um die Lösung anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur zu belassen. Die Zielverbindung **25** wurde anschließend aus CHCl_3 /Wasser extrahiert. Mit Hilfe der präparativen HPLC-Methodik konnte das monosubstituierte Ethylendiamin-Bispidin-Derivat **25** isoliert und NMR-spektroskopisch identifiziert werden. Die sauren HPLC-Trennbedingungen (Eluent A: CH_3CN + 0,1 Vol. % TFA, Eluent B: Wasser + 0,1 Vol. % TFA) führten während der Produktreinigung zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Die Darstellung der an C1 und C5 γ -Aminobuttersäureethylester-substituierten Verbindung **28** erfolgte durch analoge Reaktionsführung in Anwesenheit von HBTU und DIPEA. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um anschließend das gewünschte Produkt mittels präparativer HPLC abzutrennen. Die Identität des Bispidin-Liganden **28** konnte mittels NMR und MS (vgl. Abbildung 47) belegt werden. Um kupplungsfähige Domänen in das Liganden-Rückgrat der Verbindung **28** einzuführen, besteht die Notwendigkeit, die Ethylestergruppen zu verseifen. Die Esterhydrolyse des Liganden **28** erfolgte analog zum Reaktionsablauf der Darstellung der Verbindung **22** (vgl. Kap. 3.2, S. 53) in Anwesenheit von CsOH in wasserfreiem THF. Das dihydrolierte Bispidin-Derivat **29** konnte in sehr guten Ausbeuten (90%) und hoher chemischer Reinheit aus EtOH isoliert werden.

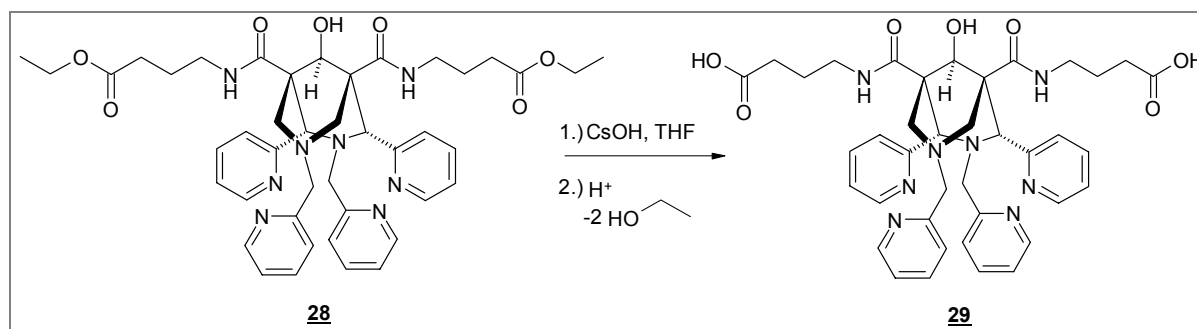


Abbildung 46. Darstellung des Derivates **29** durch Esterhydrolyse von **28**

Anhand NMR-spektroskopischer Analysen konnte die Verbindung **29** identifiziert werden. Die folgende Abbildung zeigt die Massenspektren der Bispidin-Derivate **28** und **29**. Im positiven Ionisationsmodus konnten die einfach protonierten Spezies der Verbindungen **29** ($[M+H]^+$ $m/z = 738,45$) und **28** ($[M+H]^+$ $m/z = 793,64$) detektiert werden. Der Masseverlust von **28** zu **29** entspricht mit 56 Einheiten exakt den abgespaltenen Ethylresten.

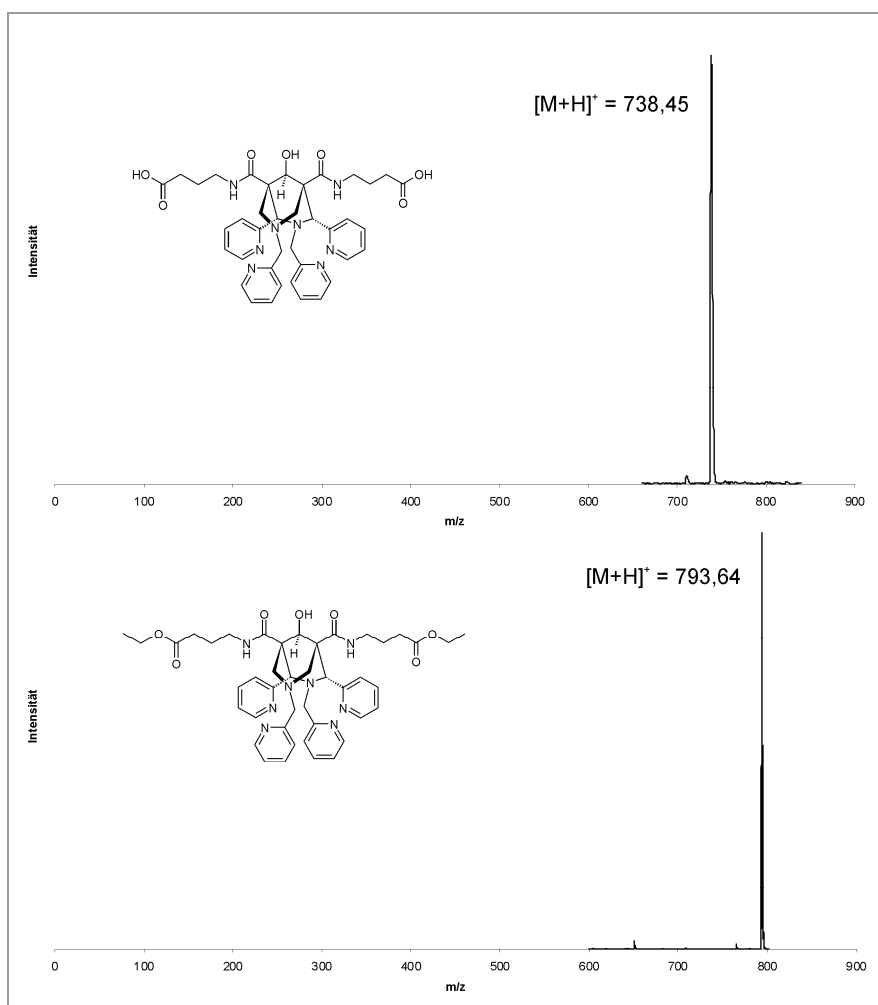


Abbildung 47. ESI-MS-Spektren der Bispidin-Derivate **28** und **29**

Isothiocyanate reagieren mit primären Aminen über eine nukleophile Additionsreaktion unter Ausbildung einer Thioharnstoffbrücke und eignen sich demzufolge zur Kupplung der Liganden an Antikörper und deren Fragmente. Die Darstellung der Verbindung **26** verlief ausgehend vom Ethylendiamin-funktionalisierten Liganden **25** in Anwesenheit von Pyridylthionocarbonat in wasserfreiem DMF.

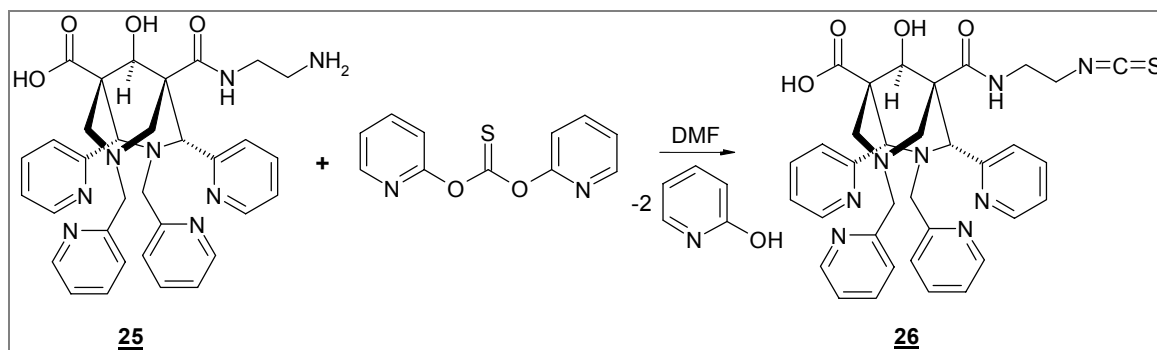


Abbildung 48. Darstellung des Derivates **26** ausgehend von **25**

Der pH-Wert der Reaktionslösung wurde mit NH_3 -Lösung (25% aq.) auf 8,5 eingestellt, um anschließend die Zielverbindung **26** aus CHCl_3 /Wasser extrahieren zu können. NMR-spektroskopisch konnte lediglich ein geringer Anteil des Liganden **26** in der wässrigen Phase identifiziert werden. Ursache hierfür kann eine geringere hydrolytische Stabilität des Zielproduktes sein.

Gegenstand weiterer Betrachtungen war die Darstellung des Bispidin-Liganden **30** zur Kupplung an Antikörper oder deren Fragmente mit Thiol-tragenden Aminosäuresequenzen.

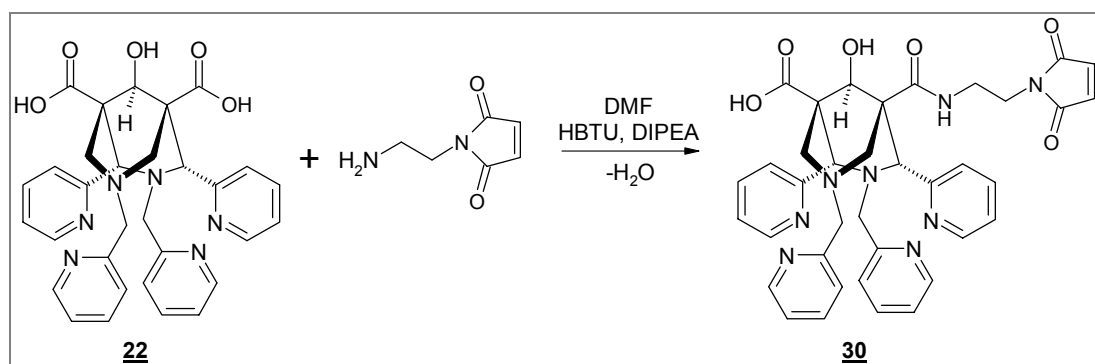


Abbildung 49. Umsetzung der Verbindung **22** zu **30**

Eine selektive Reaktivität mit Thiolgruppen unter der Ausbildung von Thioethern kann dabei durch den Einsatz von Maleinimiden bereits bei Raumtemperatur in einem pH-Bereich von 6,5-7,5 erzielt werden [127]. Zur Synthese der Verbindung **30** wurde das Bispidin-Derivat **22** mit *N*-(2-Aminoethyl)-maleinimid-TFA in Anwesenheit von HBTU und DIPEA in wasserfreiem

DMF umgesetzt. Nach dreistündiger Reaktionszeit wurde das Produktgemisch mit Hilfe der präparativen HPLC gereinigt und die Zielverbindung **30** in hoher chemischer Reinheit isoliert. Eine Zusammenfassung der analytischen Daten der Bispidin-Linker-Verbindungen **25**, **26** und **28-30** ist in Tabelle 12 gezeigt. Mittels ESI-MS konnten alle Linker-Derivate in einfach protonierter Form im positiven Ionisationsmodus detektiert werden.

Tabelle 12: Zusammenfassung analytischer Daten hexadentater Bispidin-Linker-Derivate

Verbindung	Ausbeute [%]	t_R [min]	m/z $[M+H]^+$	$M_{\text{Bispidin-Ligand}}$
25	10	9,10	609,89	608,70 g/mol
26	4	12,90	651,67	650,76 g/mol
28	17	18,47	793,64	792,94 g/mol
29	90	13,40	737,44	736,83 g/mol
30	12	12,45	689,58	688,74 g/mol

Die folgende Abbildung zeigt die UV-Profile der HPLC-Chromatogramme der Verbindungen **25**, **28**, **29** und **30**.

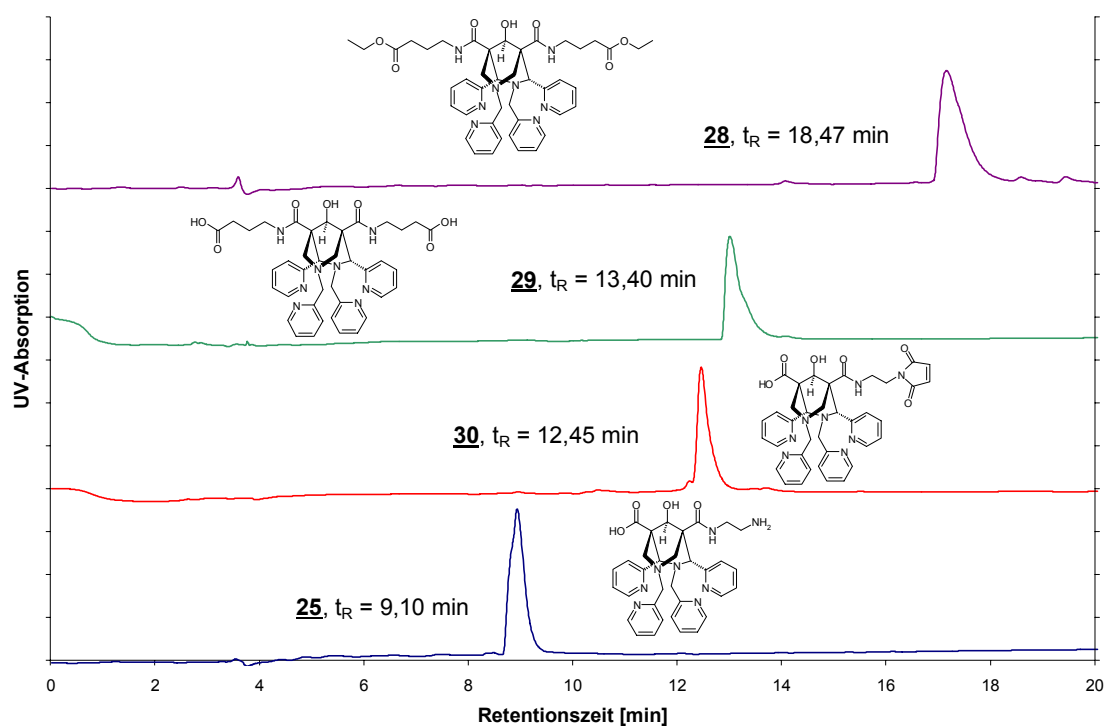


Abbildung 50. HPLC-Chromatogramme der Bispidin-Linker-Derivate **25**, **28-30** (HPLC-System 2)

Die Elution der Bispidin-Liganden erfolgt in der Reihenfolge **25** ($t_R = 9,10$ min), **30** ($t_R = 12,45$ min), **29** ($t_R = 13,40$ min), **28** ($t_R = 18,47$ min), wobei das Elutionsmuster mit der Hydrophilie der Derivate korreliert. Die Verbindung **28** besitzt aufgrund der höchsten Lipophilie die längste Verweilzeit ($t_R = 18,47$ min) auf der verwendeten RP-18-HPLC-Säule.

3.4 Kupplung von Modellpeptidfragmenten an das Bispidin-Grundgerüst

Die Auswahl geeigneter Tumor-affiner Biomoleküle beschränkt sich im Rahmen dieser Arbeit auf folgende zwei Peptidsequenzen:

- (1) Die Sequenz Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-[NT(8-13)] ist das kleinste biologisch aktive Fragment des Neurotensins, welches an alle drei existenten Neurotensinrezeptoren bindet. Die höchste Affinität wurde dabei für den NTR-1 nachgewiesen, welcher beispielsweise auf der Oberfläche exokriner, inoperabler Pankreaskarzinome überexprimiert wird.
- (2) Das Bombesin-Derivat β -homo-Glu- β Ala- β Ala-Gln⁷-Tpr⁸-Ala⁹-Val¹⁰-Gly¹¹-His¹²-Cha¹³-Nle¹⁴-[BBN(7-14)] verfügt über eine hohe Affinität und Spezifität zum Gastrin-Releasing-Peptid-Rezeptor, der wiederum auf einer Vielzahl humaner Karzinome wie Brust, Prostata oder Pankreas überexprimiert wird. Dieses Bombesin-Analogon ist durch eine Substitution der C-terminalen natürlichen Aminosäuren Leu¹³ und Met¹⁴ durch Cha¹³ (Cyclohexylalanin) und Nle¹⁴ (Norleucin) stabilisiert und zusätzlich mit der Spacereinheit β -homo-Glu- β Ala- β Ala funktionalisiert.

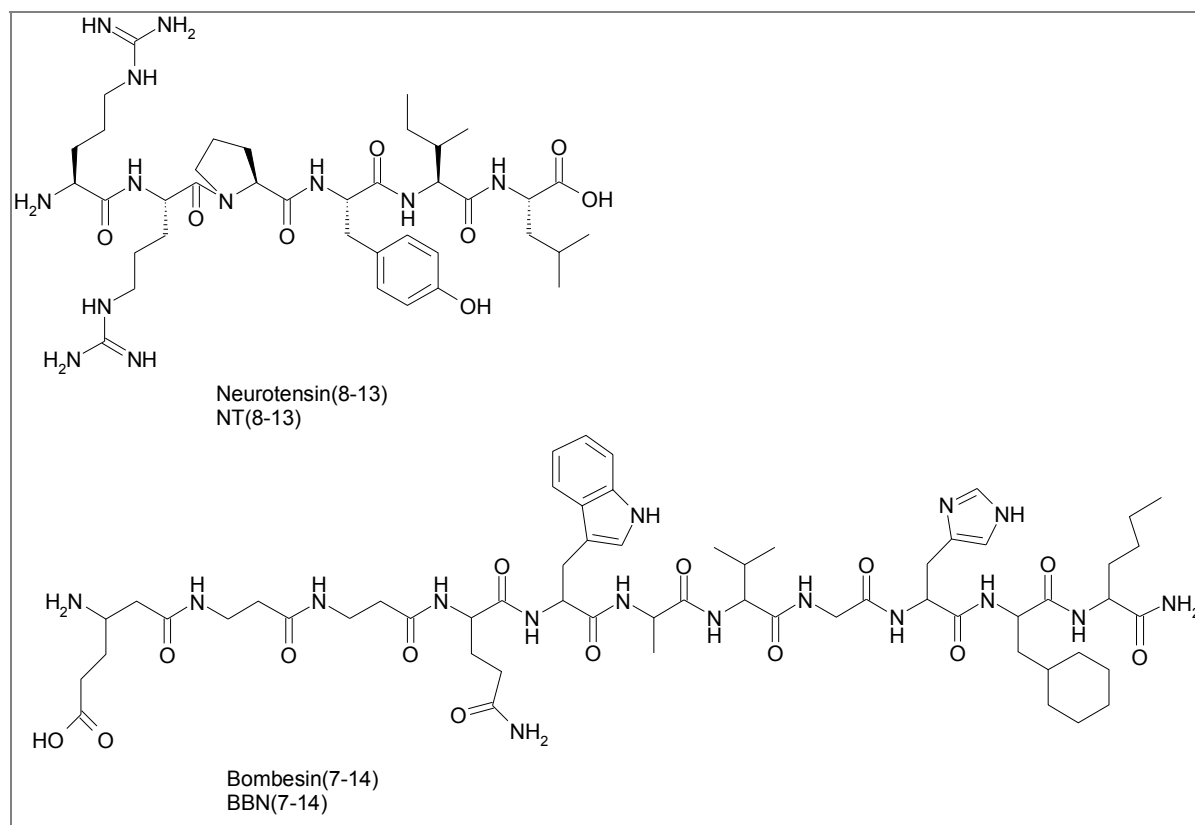


Abbildung 51. Modellpeptidsequenzen zur Konjugation an Bispidin-Derivate mit kupplungsfähigen Domänen

3.4.1 Untersuchungen zur Kupplung des Peptidfragments NT(8-13) an ausgewählte Bispidin-Derivate

Die Vorgehensweise zur Funktionalisierung von Bispidin-Derivaten mit der Peptidsequenz NT(8-13) basiert prinzipiell auf zwei Ansätzen. Einerseits soll die direkte Kupplung des Hexapeptids an die Verbindung **22** examiniert werden. Andererseits besteht die Aufgabe, das Peptidfragment über einen Linker in das Bispidin-Grundgerüst einzuführen. Ein Vergleich der erhaltenen Resultate soll sowohl im Hinblick auf die Ausbeuten der Peptidkonjugate als auch in Bezug auf die Rezeptoraffinitäten erfolgen.

Die Peptidkupplung der Verbindung **22** mit der Peptidsequenz NT(8-13) wurde zunächst auf Basis des in Abbildung 44 dargestellten Mechanismus, unter Einsatz von HBTU und DIPEA, erprobt. Der Verlauf der Umsetzung wurde mittels HPLC verfolgt, wobei nach etwa 30 Minuten Reaktionszeit keine Veränderung des Retentionsmusters des UV-Profiles zu beobachten war. Zwei entsprechende Produktfraktionen wurden mit Hilfe der präparativen HPLC separiert und NMR-spektroskopisch analysiert. Anhand der erhaltenen Spektrendaten konnte eine der beiden Verbindungen als NT(8-13)-Dimer ($t_R = 27,10$ min) identifiziert werden. Dessen Bildung ist auf die Aktivierung der C-terminalen Carboxylgruppe des Peptidfragments zurückzuführen, welche eine Verbrückung der Sequenzen untereinander induziert. Die Identität der zweiten Produktfraktion konnte als NT(8-13)-Derivat, welches als mehrfach geladenes TFA-Salz vorliegt ($t_R = 22,90$ min), belegt werden.

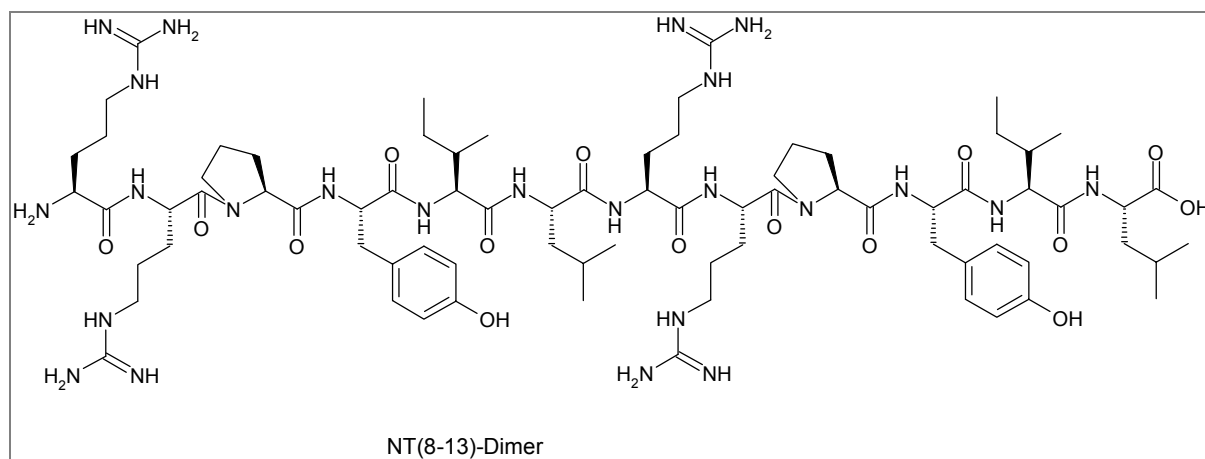


Abbildung 52. Darstellung des Peptiddimers NT(8-13)-NT(8-13)

Daraufhin erfolgten weiterführende Versuche mit dem Ziel, die Aktivierung der Peptidsequenz zu unterbinden. Dazu wurde NT(8-13) erst nach 30 Minuten zum Reaktionsgemisch, bestehend aus Verbindung **22**, HBTU und DIPEA gegeben. Anhand der UV-Detektion der Ausgangsverbindungen **22** ($t_R = 11,70$ min) und NT(8-13) ($t_R = 18,55$ min) konnte mit Hilfe der HPLC eine unvollständige Umsetzung beobachtet werden.

Die Ausbeute des Zielproduktes **32** ($t_R = 24,80$ min) betrug nach vierstündiger Reaktionszeit 3% (vgl. Abbildung 54). Im Zusammenhang mit der schlechten Ausbeute des Peptidkonjugats kann der sterische Anspruch der Carboxylgruppen des Bispidin-Grundgerüsts sowohl zur Aktivierung als auch zur Kupplung des sperrigen NT(8-13)-Fragments diskutiert werden.

Gegenstand weiterer Betrachtungen stellten Untersuchungen zur Kupplungseffektivität des Crosslinkers EDC in Anwesenheit von Sulfo-NHS dar. Ausgehend vom Carbonsäure-Edukt findet in Gegenwart des Carbodiimids EDC im ersten Teilschritt der Reaktion die Bildung eines O-Acylisoharnstoffderivates statt (vgl. Abbildung 53). Die zeitverzögerte Zugabe von Sulfo-NHS führt zur Bildung eines Sulfo-NHS-Aktivesters, der über eine hohe Reaktivität gegenüber Aminogruppen verfügt.

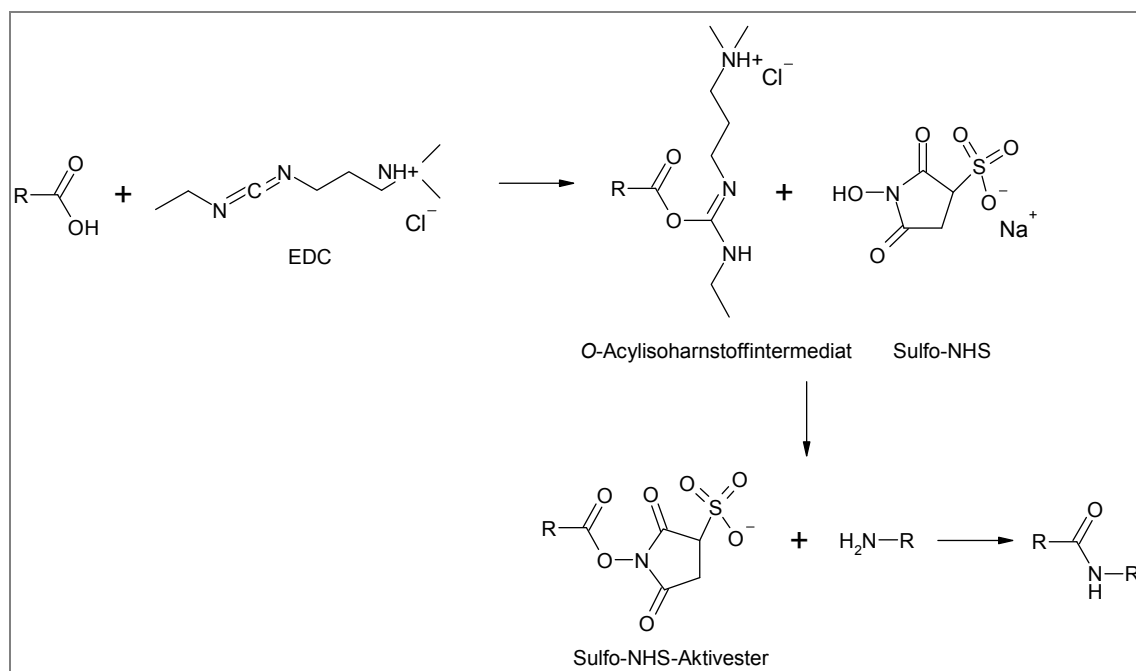


Abbildung 53. Mechanismus zur Peptidkupplung in Anwesenheit von EDC und Sulfo-NHS [128]

Zur Peptidkupplung wurden die Verbindung **22** und EDC in wasserfreiem DMF vorgelegt, um nach 30 Minuten Reaktionszeit Sulfo-NHS und nach weiteren 30 Minuten NT(8-13) zuzugeben. Die mit Hilfe der UV-Detektion der HPLC identifizierten Produktfraktionen wurden mittels präparativer Technik separiert und NMR-spektroskopisch vermessen. Die Identität der Zielstruktur **32** konnte zusätzlich mittels Massenspektrometrie belegt werden ($m/z = 1365,65 [M+H]^+$).

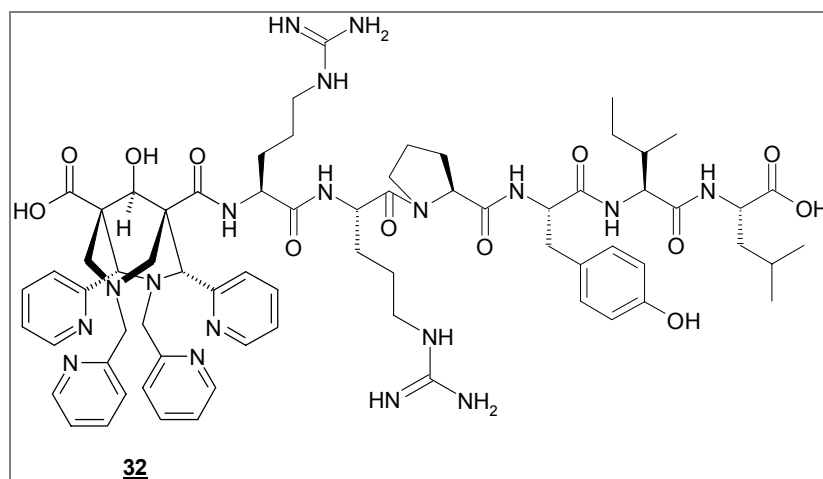


Abbildung 54. Schematische Darstellung des Peptidkonjugats **32** aus **22** und NT(8-13)

Neben der Zielverbindung **32** (8%) wurden mit Hilfe der HPLC auch hierbei beträchtliche Anteile des Edukts **22** sowie des Peptidfragments NT(8-13) nachgewiesen.

In Anbetracht der mäßigen Produktausbeuten und diffizilen Reinigungsprozeduren wurde nun eine weitere Strategie zur Kupplung der Sequenz NT(8-13) an den Bispidin-Liganden **22** erprobt. 2-(1*H*-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat-Methanaminium (HATU) gehört dabei zu den am häufigsten verwendeten und effektivsten Kupplungsreagenzien in der Peptidchemie [126]. Das Prinzip dieser Kupplung verläuft analog dem bereits ausführlich diskutierten Mechanismus in Anwesenheit von HBTU (vgl. Kap. 3.3, S. 60). Die vorgeschlagene Reaktion führt über ein hochreaktives O-Acyl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Intermediat, das über die Zwischenstufe eines Aktivesters mit der Aminokomponente unter Ausbildung einer Amidbindung weiterreagiert.

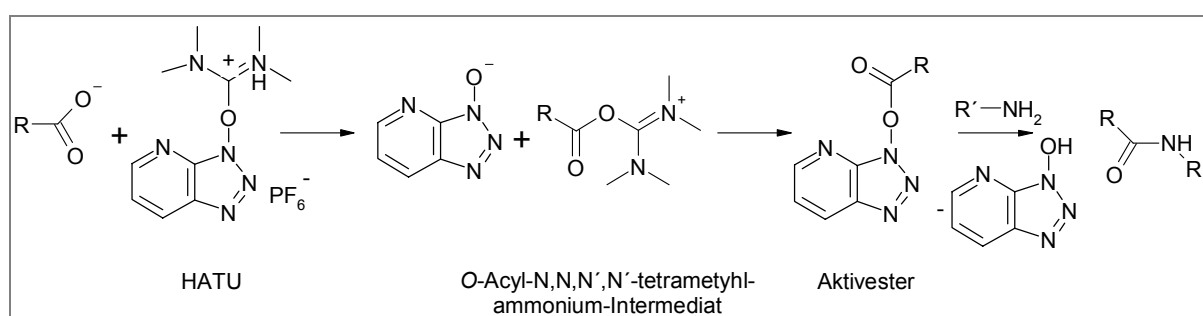


Abbildung 55. Mechanismus der Carbonsäureaktivierung durch HATU

Die Umsetzung der Verbindung **22** mit dem Peptidfragment NT(8-13) in Anwesenheit des Kupplungsagens HATU erfolgte dabei in DMF bei Raumtemperatur für vier Stunden. Nach präparativer Trennung der Produktfraktionen konnten etwa 7% der Zielsubstanz **32** isoliert werden.

Weitere Strategien zur Kupplung der Sequenz an das Bispidin-Grundgerüst erfolgten ausgehend von der monohydrolysierten Verbindung **23** mit dem Ziel der selektiven einseitigen Funktionalisierung. Dazu wurde nach einer Aktivierungszeit von 30 Minuten das Peptidfragment NT(8-13) zu der Reaktionslösung, bestehend aus **23**, EDC und Sulfo-NHS, gegeben. Mit Hilfe der HPLC-basierten Reaktionskontrolle konnte nach 30 Minuten kein UV-Signal des Eduktes **23** mehr detektiert werden. Mittels präparativer HPLC wurde das Produkt **33** isoliert und NMR-spektroskopisch identifiziert. Gegenüber der Darstellung der Verbindung **32** konnte eine Erhöhung der Ausbeute an Peptidkonjugat auf 13% erzielt werden. Die folgende Abbildung illustriert die diffizile Separation der Zielverbindung **33** aus dem Produktgemisch.

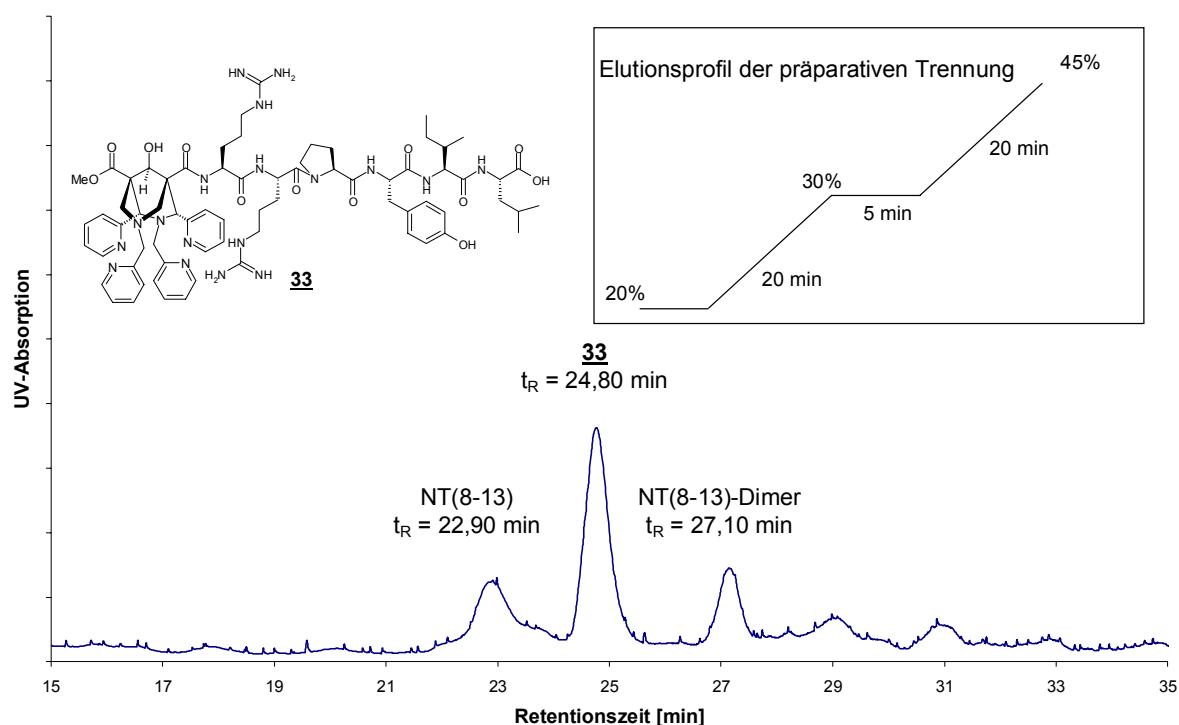


Abbildung 56. HPLC-Untersuchungen zur Isolierung des Konjugats **33** aus dem nach der Kupplungsreaktion vorliegenden Produktgemisch (HPLC-System 5)

Das Retentionsmuster der dargestellten HPLC-UV-Detektion zeigt die Elution der drei verschiedenen Produktfraktionen in einem Retentionsbereich von 22,90-27,10 Minuten. Anhand der gezielten Modifizierung des Elutionsschemas konnte eine Separation der Fraktionen voneinander erfolgen ($t_R(\text{NT}(8-13)) = 22,90$ min, $t_R(\textbf{33}) = 24,80$ min, $t_R(\text{NT}(8-13)\text{-Dimer}) = 27,10$ min). Der Grad der Reinheit der abgetrennten Fraktionen bestimmt weiterhin, ob gegebenenfalls mehrere Trennzyklen durchlaufen werden müssen.

Aus Abbildung 56 wird ersichtlich, dass die Auswertung der Integralfächen der Peaks ein Verhältnis von 48% der Zielverbindung **33**:27% NT(8-13) als mehrfach geladenes TFA-Salz:25% NT(8-13)-Dimer ergibt. Die Identität der Verbindung **33** konnte ebenfalls mit Hilfe von NMR-Untersuchungen sowie anhand der ESI-MS ($m/z = 1380,82 [M+H]^+$) belegt werden.

Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Kupplung des Peptidfragments NT(8-13) an die Verbindung **29**, welche durch Kettenverlängerungen der Carboxylgruppen an C1 und C5 mit γ -Aminosäureeinheiten erhalten wurde (vgl. Kap. 3.3, S. 63). Aufgrund der moderaten Produktausbeuten unter Einsatz des Kupplungsagens HATU erfolgten Synthesversuche zur Darstellung des Peptidkonjugats **34** auf analoge Weise. Die Umsetzung der Edukte **29**, HATU, DIPEA und NT(8-13) wurde in wasserfreiem DMF fünf Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Retentionsmuster dieses Reaktionsgemisches ist in der folgenden Abbildung illustriert.

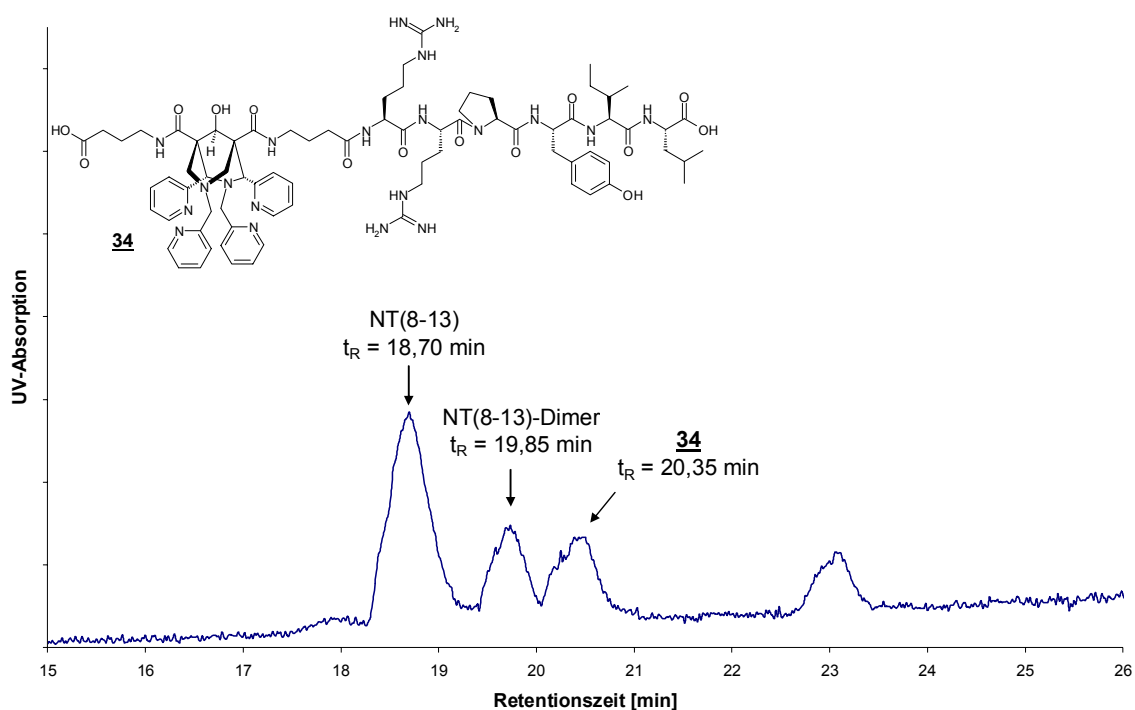


Abbildung 57. UV-HPLC-Profil der Darstellung der Verbindung **34** aus **29** und NT(8-13) (HPLC-System 4)

Das Chromatogramm zeigt drei Produktfraktionen ($t_R(\text{NT}(8-13)) = 18,70$ min, $t_R(\text{NT}(8-13)\text{-Dimer}) = 19,85$ min, $t_R(\textbf{34}) = 20,35$ min) analog den Resultaten zur Darstellung der Verbindung **33**, wobei keine zusätzliche Optimierung des Elutionsprofils stattfand. Das Verhältnis der Zielverbindung **34** zum Anteil der Nebenprodukte kann auf der Basis der Integralfächenauswertung mit etwa 25% zu 75% bestimmt werden. Die Produktausbeute wurde mit 17% ermittelt.

Die Identifizierung der Verbindung **34** erfolgte mittels NMR und ESI-MS ($m/z = 1536,61$ $[M+H]^+$, $m/z = 768,44$ $[M/2+H]^+$). Der Peak bei 23 Minuten kann möglicherweise dem NT(8-13)-Trimer zugeordnet werden. Hierzu erfolgen derzeit detaillierte Untersuchungen.

Zur Erhöhung der Ausbeuten der dargestellten Peptidkonjugate **32-34** können zukünftig weitere Strategien fokussiert werden. Zum Einen kann die C-terminale Carboxylfunktion des NT(8-13) selektiv geschützt werden (Fmoc-Schutzgruppe), um eine Dimerisierung der Peptidsequenz zu unterbinden. Zum Anderen besteht die Möglichkeit, den entsprechenden Bispidin-Aktivester separat zu synthetisieren und zu isolieren, um anschließend die Peptidkupplungsreaktion durchzuführen.

3.4.2 Kupplung des biologisch aktiven Peptidfragments BBN(7-14) an Bispidin-Liganden

Untersuchungen zur Kupplung der Peptidsequenz BBN(7-14) an den Bispidin-Liganden **22** erfolgten zunächst unter Verwendung des Kupplungsagens HBTU in Anwesenheit der Hünig-Base DIPEA in wasserfreiem DMF. Die Umsetzung wurde mittels HPLC verfolgt, wobei nach vier Stunden eine Änderung des UV-Profiles beobachtet werden konnte. Die Produktfraktionen wurden separiert und mit Hilfe der NMR-Spektroskopie identifiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Peptidsequenz BBN(7-14) als auch das cyclisierte Monomer in der Reaktionslösung vorlagen, die gewünschte Zielverbindung jedoch nicht isoliert werden konnte. Diverse Optimierungsversuche in Form von Variationen der Aktivierungszeit oder der Kupplungsagenzien verliefen ergebnislos. Als Erklärung dafür können die unvollständige Aktivierung und schlechte Zugänglichkeit – insbesondere für voluminöse Substituenten – der Carboxylfunktionen an C1 und C5 angenommen werden. Ferner ist die ungeschützte Carboxylgruppe am N-Terminus der Peptidsequenz aktivierbar, woraus Cyclisierungen ebendieser resultieren.

Aus diesem Grund erfolgte die weitere Konzipierung der Syntheseveruche ausgehend von der Verbindung **29**. Zunächst fand auch hierbei HBTU als Kupplungsagens Verwendung, wobei mit Hilfe aufwändiger präparativer und semipräparativer HPLC-Trennprozeduren die gewünschte Zielverbindung **31** aus der Reaktionslösung isoliert werden konnte. Die Identität konnte mittels ESI-MS belegt werden ($m/z = 1988,94$ $[M+Na]^+$, $m/z = 994,74$ $[M/2+Na]^+$).

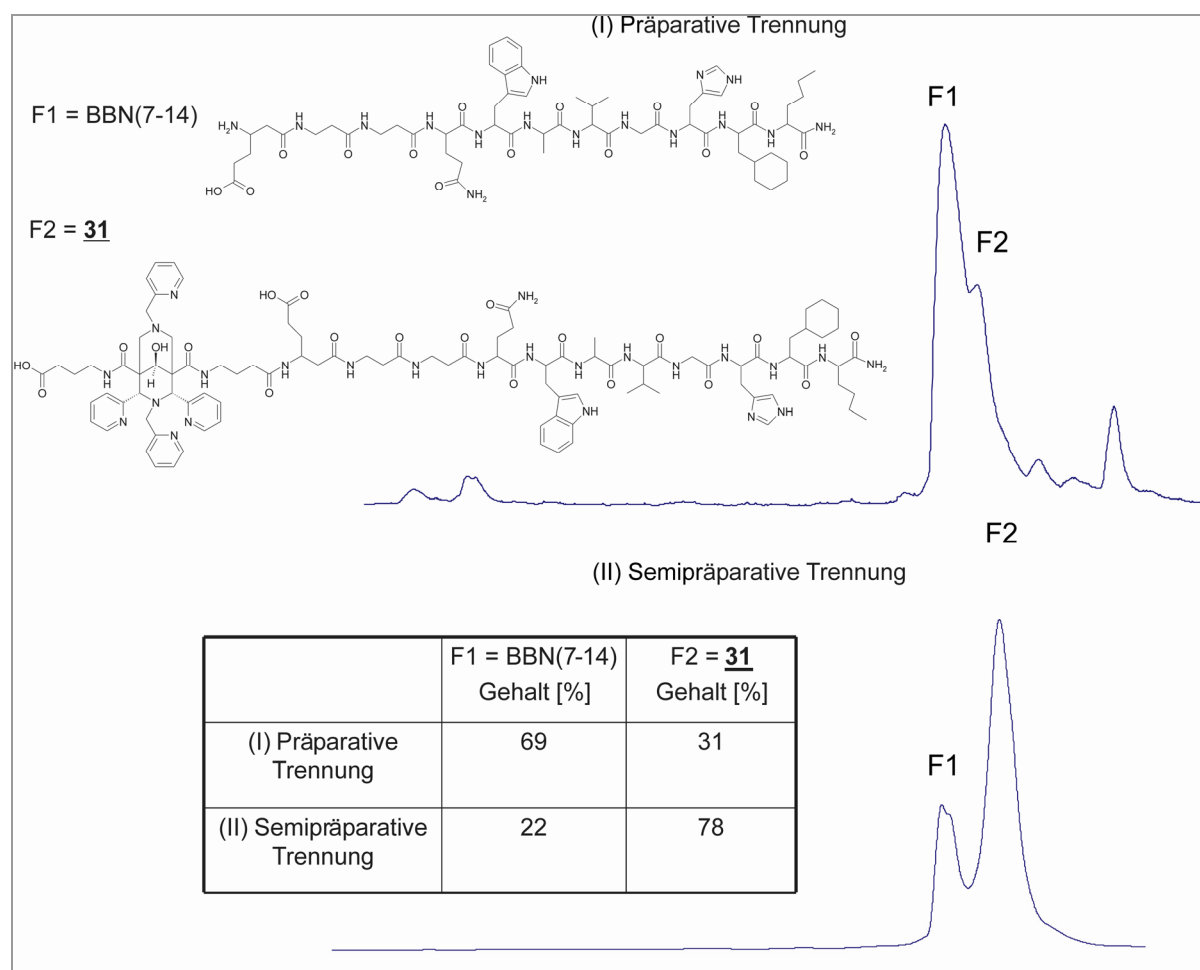


Abbildung 58. Reinigung des Peptidkonjugats **31** durch Optimierung des Elutionsprofils der präparativen (System 4) und semipräparativen (System 3) HPLC-Trennung

Das in Abbildung 58 dargestellte Chromatogramm der präparativen Trennung zeigt das Elutionsprofil nach vierstündiger Umsetzung bei Raumtemperatur. Anhand der Auswertung der Integralf Flächen kann ein Verhältnis zwischen dem Edukt BBN(7-14) (F1) und der Zielverbindung **31** (F2) von 69%:31% bestimmt werden. Die geringe Auftrennung der Fraktionen F1 und F2 erforderte eine sich anschließende semipräparative Trennung des vorgereinigten Produktes **31**. Ein Restanteil von 22% Peptidsequenz im Produkt **31** konnte mit Hilfe mehrerer Trennzyklen nicht entfernt werden. Im Hinblick auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien besitzt dieser Aspekt eine untergeordnete Relevanz, da das Peptidfragment nicht an der Komplexbildung teilnimmt und nach der Radiomarkierung abgetrennt werden kann.

Gegenstand weiterer Betrachtungen war der Einsatz des Kupplungsagens HATU, wodurch eine Steigerung der Produktausbeute um etwa 10% im Vergleich zur HBTU-Kupplung erzielt werden konnte.

3.5. Untersuchungen zur Radiomarkierung des Bispidin-Chelatsystems mit $^{64/67}\text{Cu}$

3.5.1 Entwicklung einer Markierungsstrategie am Beispiel der Bispidin-Liganden 9a, 18 und 22

Die Erarbeitung radiochemischer Grundlagen zur Markierung hexadentater Bispidin-Liganden und deren Peptidkonjugate konzentriert sich im Rahmen dieser Arbeit vorwiegend auf das Radionuklid ^{64}Cu ($t_{1/2} = 12,7 \text{ h}$), wobei vereinzelte Studien unter Einsatz des längerlebigen Radionuklids ^{67}Cu ($t_{1/2} = 61,9 \text{ h}$) erfolgten.

Die Bispidin-Derivate 9a (vgl. Abbildung 59), 18 und 22 wurden als Modellliganden zur Entwicklung einer Markierungsmethode für $^{64/67}\text{Cu}$ ausgewählt. Dazu wurden zunächst Untersuchungen zur Abhängigkeit der Markierungsausbeute vom jeweiligen Medium in Anlehnung an literaturbeschriebene ^{64}Cu -Markierungen durchgeführt [36, 43]. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von 0,1 M NH_4OAc -Lösung hohe Markierungsausbeuten ($> 95\%$) innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur erzielt werden können.

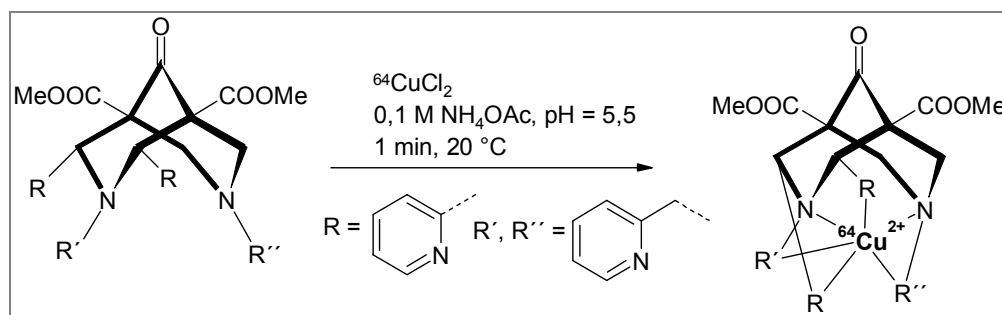


Abbildung 59. Präparationsbedingungen der Radiomarkierung des Bispidin-Chelators 9a mit $^{64}\text{Cu}^{2+}$

Die Bestimmung der Markierungsausbeuten der ^{64}Cu -Komplex-Verbindungen erfolgte mit Hilfe der Radio-DC und Radio-HPLC. Eine signifikante Trennung der radiomarkierten ^{64}Cu -Bispidin-Komplexe [^{64}Cu 9a] ($R_f = 0,72$), [^{64}Cu 18] ($R_f = 0,67$) und [^{64}Cu 22] ($R_f = 0,42$) von freiem $^{64}\text{CuCl}_2$ ($R_f = 0$) konnte unter Verwendung von neutralen Al_2O_3 -Platten mit einem Laufmittelgemisch $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ -Lösung (10% aq.) von 1:1 erreicht werden. Die folgende Abbildung zeigt einen Vergleich der aufgezeichneten DC-Radiochromatogramme für $^{64}\text{CuCl}_2$ und die Verbindung [^{64}Cu 18].

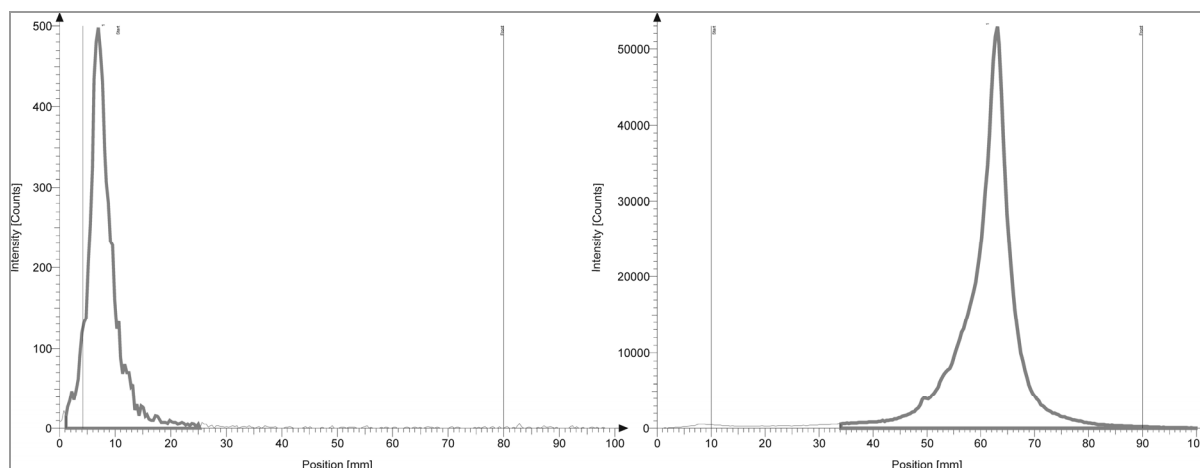


Abbildung 60. DC-Radiochromatogramme für $^{64}\text{CuCl}_2$ ($R_f = 0$) und $[^{64}\text{Cu}\mathbf{18}]$ ($R_f = 0,67$), Al_2O_3 -Platten, $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ (10% aq.) 1:1 (System D)

Freies $^{64}\text{CuCl}_2$ verbleibt am Startpunkt, während der radiomarkierte Bispidin-Komplex $[^{64}\text{Cu}\mathbf{18}]$ bei einem R_f -Wert von 0,67 detektiert werden konnte. Die entwickelte Radio-DC-Methode erlaubt somit eine schnelle Differenzierung zwischen unkomplexiertem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ und dem radioaktiven Bispidin-Komplex. Diese Auftrennung konnte ebenfalls mittels Radio-HPLC (System 1) unter Verwendung des Eluentensystems CH_3CN (0,1 Vol.% TFA)/Wasser (0,1 Vol.% TFA) erzielt werden: $t_R[^{64}\text{CuCl}_2] = 2,60$ min, $t_R[^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}] = 10,15$ min, $t_R[^{64}\text{Cu}\mathbf{18}] = 8,45$ min, $t_R[^{64}\text{Cu}\mathbf{22}] = 7,30$ min. Bei den Ligandenmarkierungen wurden spezifische Aktivitäten von bis zu $390 \text{ MBq}/\mu\text{mol}$ ($0,5 \text{ MBq}/\mu\text{g}$) erreicht.

Die Optimierung der Ligandenkonzentration in Bezug auf eine schnelle und effiziente Markierung erfolgte zunächst in einem Bereich von 10^{-2} - 10^{-5} mol/l . Dazu wurden $100 \mu\text{l}$ der jeweiligen Ligandenlösung mit $5 \text{ MBq } ^{64}\text{Cu}^{2+}$ versetzt und nach fünf Minuten mit Hilfe der Radio-DC auf den Anteil an unkomplexiertem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ untersucht. Radiochemische Ausbeuten $\geq 99\%$ konnten ab einer Ligandenkonzentration von 10^{-5} mol/l ($50 \mu\text{g}$ pro Ansatz) ermittelt werden. Daraufhin wurde der Einfluss geringerer Konzentrationen auf die Markierungsreaktion in einem Bereich von 1 - $100 \mu\text{g}$ Ligand untersucht. Dazu wurde die Verbindung **18** in jeweils fünf Markierungsansätzen ($1 \mu\text{g}$, $5 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$, $50 \mu\text{g}$, $100 \mu\text{g}$) mit $5 \text{ MBq } ^{64}\text{Cu}^{2+}$ für zehn Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Analyse der Radio-DC-Chromatogramme zeigte, dass bereits unter Verwendung von $1 \mu\text{g}$ Ligand hohe radiochemische Ausbeuten ($> 99\%$) erzielt werden können.

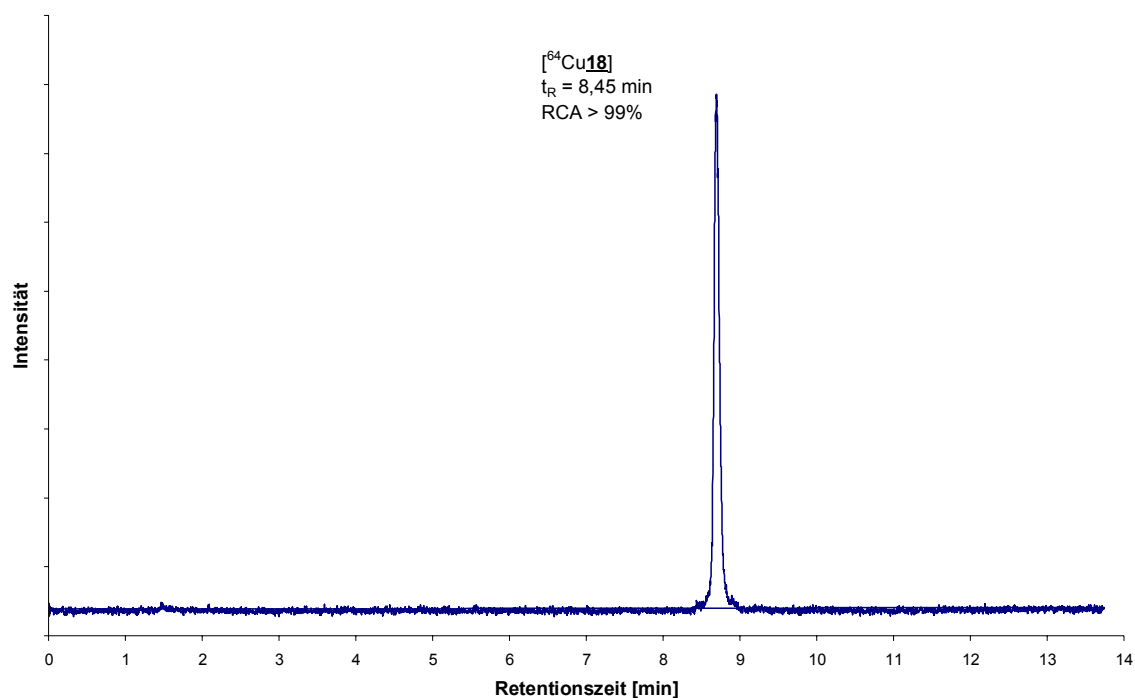


Abbildung 61. Radio-HPLC-Chromatogramm des Markierungsansatzes [^{64}Cu **18**] unter Verwendung von 1 μg an **18** (System 1)

Bereits nach einer Minute Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnten für die Verbindungen [^{64}Cu **9a**], [^{64}Cu **18**] und [^{64}Cu **22**] radiochemische Ausbeuten > 99% erreicht werden.

Vor dem Hintergrund der pharmakologischen Charakterisierung potentieller neuartiger markierter Liganden sind Informationen über deren Lipophilie von erheblicher Bedeutung, da diese entscheidende *In-vivo*-Kriterien wie die Bioverteilung oder auch die Biokinetik beeinflussen kann. Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten der Verbindungen [^{64}Cu **9a**], [^{64}Cu **18**] und [^{64}Cu **22**] erfolgte im 1-Octanol/HEPES-NaOH-Puffer-System (1:1 v/v) bei 25°C. Die Konzentration des Radionuklids ^{64}Cu wurde radiometrisch mittels NaI(Tl)-Szintillationsmessung ermittelt.

Tabelle 13: Verteilungskoeffizienten $\log D_{\text{O/W}}$ der ^{64}Cu -Komplexe der Bispidin-Liganden **9a**, **18**, **22**

pH	$\log D_{\text{O/W}}$ [^{64}Cu 9a]	$\log D_{\text{O/W}}$ [^{64}Cu 18]	$\log D_{\text{O/W}}$ [^{64}Cu 22]
7,2	-2,83	-2,89	-2,78
7,4	-2,77	-2,88	-2,76
7,6	-2,69	-2,81	-2,78

Vergleicht man die in Tabelle 13 gezeigten Werte der ^{64}Cu -Komplexe der Liganden **9a**, **18** und **22** über einen pH-Bereich von 7,2-7,6, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede registrieren. Die Verbindungen $[^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}]$, $[^{64}\text{Cu}\mathbf{18}]$ und $[^{64}\text{Cu}\mathbf{22}]$ weisen eine annähernd gleiche Hydrophilie im physiologischen pH-Bereich auf. Die logD-Werte der Cu^{II} -Komplexe der makrocyclischen Liganden TETA $\log D_{\text{OW}(7,4)} = -3,58$ [129] und $\text{H}_2\text{-CB-TE2A}$ $\log D_{\text{OW}(7,4)} = -2,42$ [35] (vgl. Kapitel 2.1.3, S. 12-13) zeigen analoge Verteilungsprofile, wobei insbesondere eine Übereinstimmung der Verteilungskoeffizienten verbrückter Makrocyclen ($\text{H}_2\text{-CB-TE2A}$) mit den Bispidin-Derivaten **9a**, **18** und **22** beobachtet werden kann.

3.5.2 *In-vitro*-Charakterisierung hexadentater Pyridyl-substituierter Bispidin-Derivate

Um Aussagen zur Beurteilung der *In-vitro*-Komplexstabilität radiomarkierter Verbindungen zu erhalten, können Challenge-Versuche in Anwesenheit eines Überschusses des für das Metall spezifischen Konkurrenzliganden durchgeführt werden. Weiterhin liefern Untersuchungen der radioaktiven Spezies in Ratten- oder Humanplasmalösungen wichtige Informationen über die Stabilität der Komplexe.

Challenge-Experimente der Verbindung $[^{64}\text{Cu}\mathbf{22}]$ in Anwesenheit von Cyclam/Glutathion

Der Makrocyclus Cyclam bildet mit Cu^{2+} einen der stabilsten Kupferkomplexe und ist daher ein nahezu idealer Kandidat für Ligandenaustauschstudien. Cyclam-Challenge-Versuche erfolgten indem zunächst 500 μg des Bispidin-Liganden **22** in CH_3CN /Wasser gelöst und mit 10 MBq $^{64}\text{CuOAc}$ -Lösung markiert wurden. Die Markierungsausbeute des Reaktionsansatzes wurde nach fünf Minuten mit Hilfe der Radio-DC bestimmt. Anschließend wurde die Markierungslösung mit einem 100fachen Überschuss an Cyclam für 24 h inkubiert. Messproben wurden nach zwei und 24 Stunden entnommen und mittels Radio-HPLC analysiert.

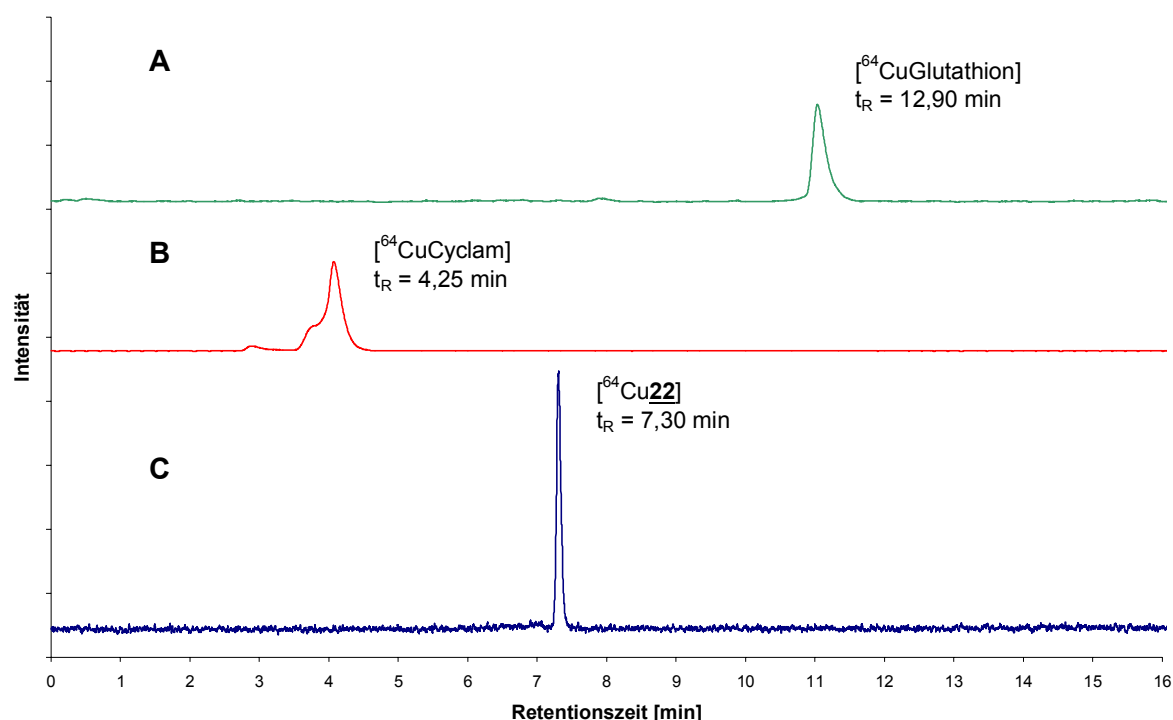


Abbildung 62. Radio-HPLC-Chromatogramme: **A:** $[^{64}\text{Cu22}]$ (100facher Überschuss an Cyclam, 24-Stunden Aliquot), **B:** $[^{64}\text{CuCyclam}]$, **C:** $[^{64}\text{CuGlutathion}]$ (System 1)

Die Radiochromatogramme A und B aus Abbildung 62 zeigen die γ -Detektion der Referenzkomplexe $[^{64}\text{CuCyclam}]$ ($t_R = 4,25$ min) und $[^{64}\text{CuGlutathion}]$ ($t_R = 12,70$ min). Im Vergleich dazu repräsentiert das Chromatogramm C das 24-Stunden Aliquot des Challenge-Ansatzes mit Cyclam. Über einen Zeitraum von 24 Stunden konnte in Anwesenheit des Konkurrenten ausschließlich die intakte Verbindung $[^{64}\text{Cu22}]$ ($t_R = 7,30$ min) im Markierungsansatz detektiert werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse lässt sich ein Ligandenaustausch in Anwesenheit eines 100fachen Überschusses des Konkurrenzliganden Cyclam ausschließen.

Analoge Versuche wurden mit dem Tripeptid Glutathion durchgeführt, das in fast allen Säugerzellen vorkommt und dabei intrazelluläre Konzentrationen von 0,5 bis 12 mM erreicht. Dabei ergab die HPLC-Analyse des Markierungsansatzes in Anwesenheit von Glutathion über 24 Stunden keine Veränderung des Retentionsmusters (analoge Abbildung Chromatogramm C). Der entsprechende $[^{64}\text{CuGlutathion}]$ -Komplex konnte in der Inkubationslösung nicht nachgewiesen werden. Demzufolge findet keine Umkomplexierung des $^{64}\text{Cu}^{2+}$ an den Konkurrenten Glutathion statt.

^{64}Cu -Komplexe der Liganden **9a**, **18** und **22** weisen somit eine hohe Stabilität in Anwesenheit der Konkurrenzliganden Cyclam und Glutathion auf, woraus eine erhebliche kinetische Inertheit abgeleitet werden kann.

SOD-Challenge Studien

Das Protein SOD (= Superoxid-Dismutase) ist im Cytosol von Eukaryonten verbreitet und insbesondere in Leber, Niere und roten Blutzellen vorkommend. Dieses Enzym bindet $^{64}\text{Cu}^{2+}$ mit einer hohen Spezifität und Effektivität und kann daher ebenfalls zur Beurteilung der *In-vitro*- und *In-vivo*-Komplexstabilität herangezogen werden. Dazu wurden 10 µg der Verbindung **22** in 100 µl CH_3CN /Wasser aufgenommen, mit 5 MBq $^{64}\text{Cu}^{2+}$ versetzt und mittels Radio-DC untersucht. Anschließend erfolgte die Entfernung des CH_3CN im Stickstoffstrom, um eine Beeinträchtigung der Enzymaktivität zu unterbinden. Nachfolgend wurde SOD (aus Rinderleber) in 200 µl 0,9 M NaCl-Lösung aufgenommen und mit dem Markierungsansatz für 24 Stunden inkubiert. Die Analyse der entsprechenden Proben erfolgte mittels Radio-DC, wobei auch bei diesen Untersuchungen keine Ligandenaustauschreaktion von $^{64}\text{Cu}^{2+}$ an das Enzym SOD nachgewiesen werden konnte ($R_f[^{64}\text{CuCl}_2] = 0$, $R_f[^{64}\text{CuSOD}] = 0,13$, $R_f[^{64}\text{Cu}\mathbf{22}] = 0,46$).

In-Vitro-Stabilitätsuntersuchungen der Verbindungen [$^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}$], [$^{64}\text{Cu}\mathbf{18}$] und [$^{64}\text{Cu}\mathbf{22}$] in Rattenplasmalösung

Die folgende Abbildung zeigt die radiomarkierten Komplexe [$^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}$], [$^{64}\text{Cu}\mathbf{18}$] und [$^{64}\text{Cu}\mathbf{22}$], deren Stabilität in Rattenplasmalösungen untersucht wurde.

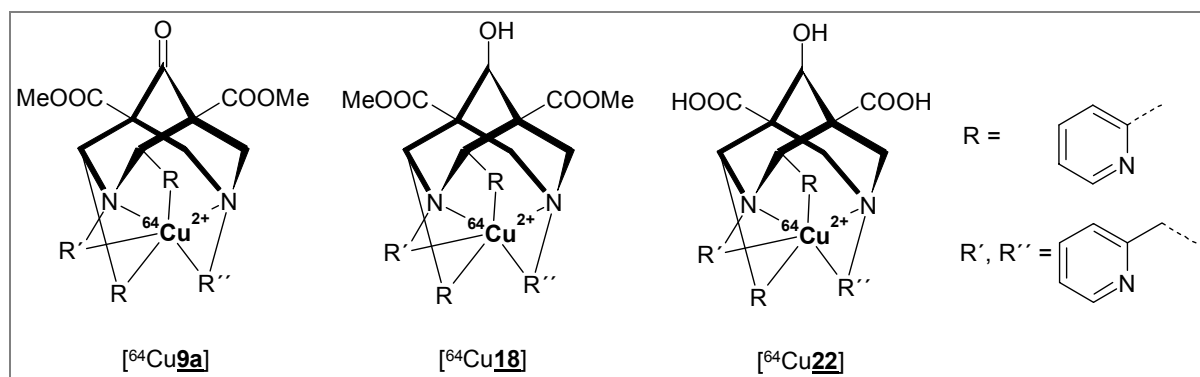


Abbildung 63. Strukturen der radiomarkierten Bispidin-Verbindungen [$^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}$], [$^{64}\text{Cu}\mathbf{18}$] und [$^{64}\text{Cu}\mathbf{22}$]

Dazu wurden 15-20 MBq des Komplexes [$^{64}\text{Cu}\mathbf{9a}$] ([$^{64}\text{Cu}\mathbf{18}$], [$^{64}\text{Cu}\mathbf{22}$]) mit 500 µl eines 1:1-Gemisches von Rattenplasma und Phosphat-Puffer (Sörensen, pH = 7,4) versetzt und bei 37°C inkubiert. Entsprechende Aliquote der Markierungsansätze wurden nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zentrifugiert (HPLC-Proben) und mittels DC und HPLC analysiert. Die Rückstände wurden radiometrisch vermessen, um Aussagen über Plasmaproteinbindungen der radioaktiven Spezies zu erhalten. Die plasmagebundene Aktivität der Rückstände betrug maximal 2% der Gesamtaktivität und konnten somit vernachlässigt werden.

Diesem Aspekt kommt im Hinblick auf *In-vivo*-Untersuchungen eine erhebliche Bedeutung zu. Unspezifische Proteinbindungen können die Bioverteilung beeinflussen, indem die spezifisch gebundene Aktivität am Zielort verringert wird. Anschließend wurden die aufgearbeiteten Proben der HPLC-Analyse zugeführt und auf den Gehalt an freiem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ untersucht, welcher als Indikator für die Stabilität der radiomarkierten Komplexe dient. Die folgende Abbildung zeigt das Radio-DC- und Radio-HPLC-Chromatogramm des 2-Stunden Aliquots der Verbindung $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a}}]$ in Rattenplasmalösung.

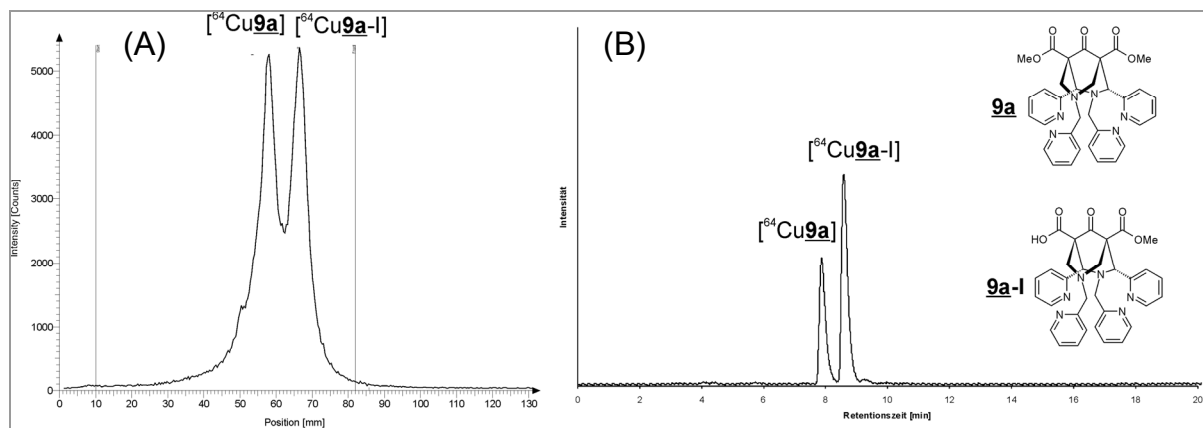


Abbildung 64. Analytische Charakterisierung des 2-Stunden Aliquots $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a}}]$ aus Rattenplasma mit Hilfe der Radio-DC (A) (System D) und Radio-HPLC (B) (System 1)

Die Analyse der Radio-DC- und Radio-HPLC-Daten belegte die Existenz von jeweils zwei radioaktiven Spezies im 2-Stunden-Aliquot, wobei kein freies $^{64}\text{CuCl}_2$ nachgewiesen werden konnte. Um eine Erklärung für diese Beobachtung zu finden, wurden simultan zu den ungeträgerten Versuchen geträgerte Markierungsstudien durchgeführt, bei denen die Synthese des Komplexes mit einem Zusatz von 5 μg „kaltem“ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ erfolgte. Damit war die Möglichkeit gegeben, die entsprechenden Verbindungen mittels ESI-MS zu charakterisieren. Die erhaltenen Resultate zeigten, dass in Anwesenheit des Rattenplasmas eine Hydrolyse der Esterfunktion am Brückenkohlenstoffatom C1 eintritt. Folglich können die in Abbildung 64 dargestellten Peaks der Ausgangsverbindung $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a}}]$ ($R_f = 0,72$, $t_R = 8,20$ min) und der einfach hydrolysierten Verbindung $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a-I}}]$ ($R_f = 0,69$, $t_R = 7,85$ min) zugeordnet werden (vgl. Abbildung 63). Die Auswertung der Integralfächen der Radio-HPLC- und Radio-DC-Chromatogramme zeigte dabei ein annähernd gleiches Verhältnis beider Komplexe im 2-Stunden Aliquot des Markierungsansatzes. Mittels Radio-DC lässt sich ein Verhältnis von hydrolysierte $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a-I}}]$ zu nicht-hydrolysierte Verbindung $[\text{}^{64}\text{Cu}\underline{\text{9a}}]$ von etwa 50/50 bestimmen, während die Radio-HPLC-Analyse ein 40/60-Verhältnis ergibt. Die Analyse der 24-Stundenwerte der radiomarkierten Pyridin-haltigen Bispidin-Liganden **9a**, **18** und **22** in Rattenplasma zeigte eine mit den 2-Stunden Werten korrelierende Tendenz.

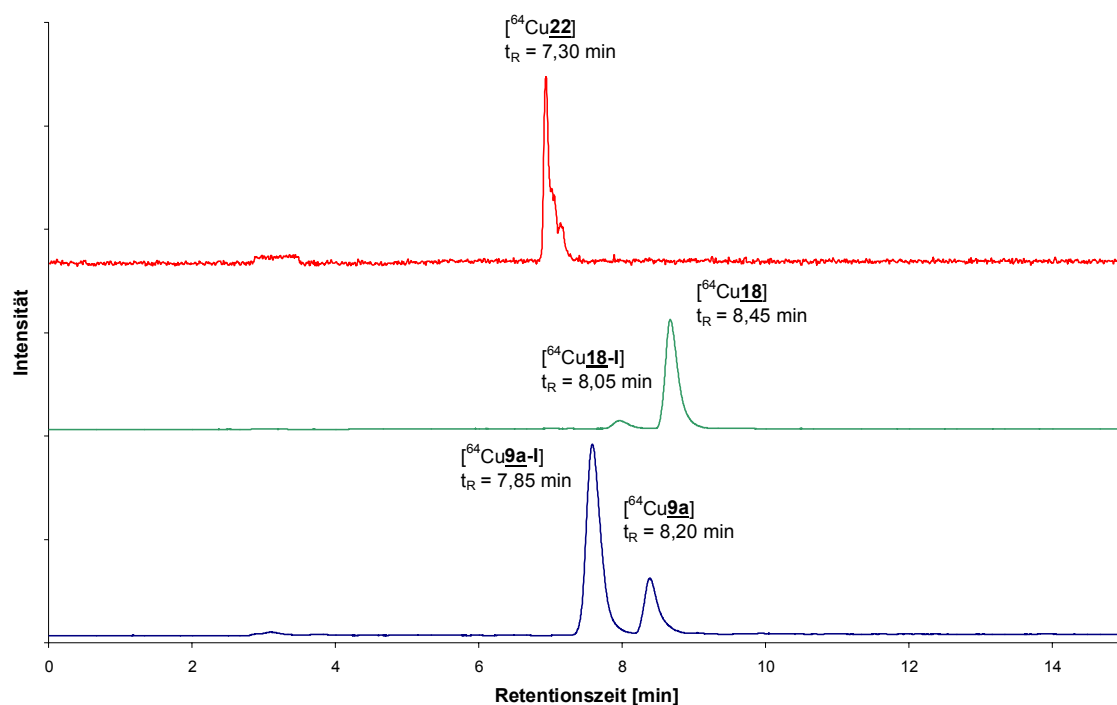


Abbildung 65. Radio-HPLC-Analysen der Rattenplasma-Aliquote der Verbindungen: $[^{64}\text{Cu}9a]$, $[^{64}\text{Cu}18]$, $[^{64}\text{Cu}22]$ nach 24 Stunden (System 1)

Vergleicht man zunächst das nach zwei und 24 Stunden aufgezeichnete untere Chromatogramm der Verbindung $[^{64}\text{Cu}9a]$, so lässt sich feststellen, dass die Esterhydrolyse kontinuierlich verläuft, da das prozentuale Verhältnis von einfach hydrolysierte Verbindung $[^{64}\text{Cu}9a-I]$ zu Ausgangsspezies $[^{64}\text{Cu}9a]$ von 40% auf etwa 75% angestiegen ist. Der Komplex $[^{64}\text{Cu}18]$ ($t_R = 8,45$ min) des Bispidin-Liganden, welcher an C9 reduziert wurde (vgl. Abbildung 63), weist eine erhöhte Stabilität im Rattenplasma auf. Im 24-Stunden Aliquot liegt die einfach hydrolysierte Verbindung $[^{64}\text{Cu}18-I]$ ($t_R = 8,05$ min) zu lediglich 5% vor. In Anlehnung an in der Literatur referierte ^{99m}Tc -Dimercaptobernsteinsäure-Verbindungen konnte auch bei Stabilitätsuntersuchungen von ^{64}Cu -Bispidin-Komplexen die enzymatische Esterhydrolyse nur an einer der beiden Carboxylgruppen der Brückenkohlenstoffatome C1/C5 nachgewiesen werden [130].

Tabelle 14: Prozentualer Anteil radiomarkierter ^{64}Cu -Bispidin-Spezies der Rattenplasma-Aliquote*

	$[^{64}\text{Cu}9a]$	$[^{64}\text{Cu}9a-I]$	$[^{64}\text{Cu}18]$	$[^{64}\text{Cu}18-I]$	$[^{64}\text{Cu}22]$
2 Stunden	$60 \pm 5\%$	$40 \pm 5\%$	$100 \pm 1\%$	$0 \pm 0\%$	$100 \pm 0\%$
24 Stunden	$25 \pm 3\%$	$75 \pm 2\%$	$95 \pm 2\%$	$5 \pm 3\%$	$100 \pm 0\%$

* Bzgl. Integralfläche der γ -Detektion, ($n = 3$)

Wie zu erwarten, zeigt der radiomarkierte Komplex [^{64}Cu **22**] über 24 Stunden keine Veränderung im radiometrischen HPLC-Profil, da diese Verbindung über keine Esterfunktionalitäten verfügt. Über einen Zeitraum von 24 Stunden konnte mittels HPLC kein freies $^{64}\text{Cu}^{2+}$ detektiert werden. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Kupferkomplexe der Bispidin-Liganden **9a**, **18** und **22** eine hohe *In-vitro*-Stabilität in Anwesenheit von Rattenplasma aufzeigen.

3.5.3 Radiomarkierung und *In-vitro*-Charakterisierung des Bispidin-Bombesin-Peptidkonjugats

Die Radiomarkierung von Bispidin-Biokonjugaten erfolgte am Beispiel des repräsentativen Bombesin-substituierten Liganden **31**. Um Informationen zur Bindung des Radionuklids an die Peptidsequenz zu erhalten, wurden im Vorfeld Studien zur Bindung von $^{67}\text{Cu}^{2+}$ an BBN(7-14) und NT(8-13) durchgeführt. Dazu wurden 500 µg Peptid in jeweils 500 µl Wasser aufgenommen und mit 0,5 MBq $^{67}\text{Cu}^{2+}$ versetzt. Die Analytik mittels Radio-HPLC erfolgte nach zwei Stunden. Dabei zeigte die γ-Detektion lediglich einen Peak bei 2,60 min, welcher ungebundenem $^{67}\text{Cu}^{2+}$ zugeordnet werden kann. Das UV-Elutionsprofil repräsentierte hingegen ausschließlich die Signaldetektion der entsprechenden Peptidsequenzen ($t_R(\text{NT-8-13}) = 8,06 \text{ min}$, $t_R(\text{BBN-7-14}) = 9,31 \text{ min}$, System 6). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann eine unspezifische Bindung der Kupferradionuklide $^{64/67}\text{Cu}$ an die im Rahmen der Arbeit verwendeten Peptidsequenzen BBN(7-14) und NT(8-13) ausgeschlossen werden.

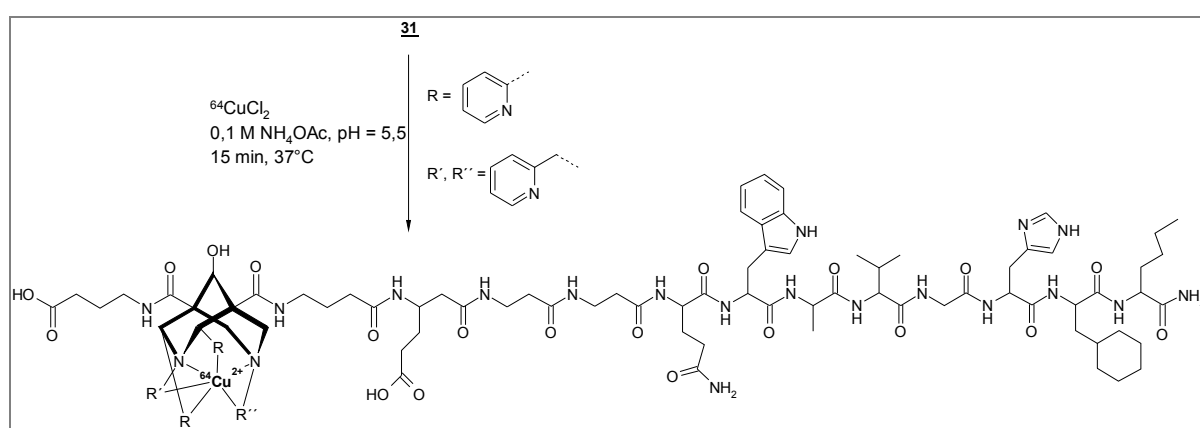


Abbildung 66. Präparationsbedingungen zur Markierung der Verbindung **31** mit $^{64}\text{Cu}^{2+}$

Die ^{64}Cu -Komplexierungskinetik der Verbindung **31** wurde mittels Radio-HPLC charakterisiert. Dazu wurden zwei separate Messreihen bei Raumtemperatur und 37°C mit jeweils vier Markierungsansätzen gewählt.

Die Inkubation der Proben erfolgte unter Verwendung von 50 µg der Verbindung **31** pro Ansatz und je 5 MBq $^{64}\text{Cu}^{2+}$. In einem Zeitfenster von fünf bis 60 Minuten wurden zu definierten Zeitpunkten Aliquote aus den Markierungslösungen entnommen und mittels Radio-HPLC auf den Restgehalt an unkomplexiertem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse implizieren, dass eine vollständige Markierung der Verbindung **31** (RCA > 99%) bei Raumtemperatur eine Reaktionszeit von 45 Minuten benötigt, die Inkubation bei 37°C hingegen eine deutliche Beschleunigung der Umsetzung bewirkt. Die in Abbildung 67 illustrierten Radio-Chromatogramme zeigen die Markierungsansätze nach fünf bzw. fünfzehn Minuten Inkubationszeit bei 37°C.

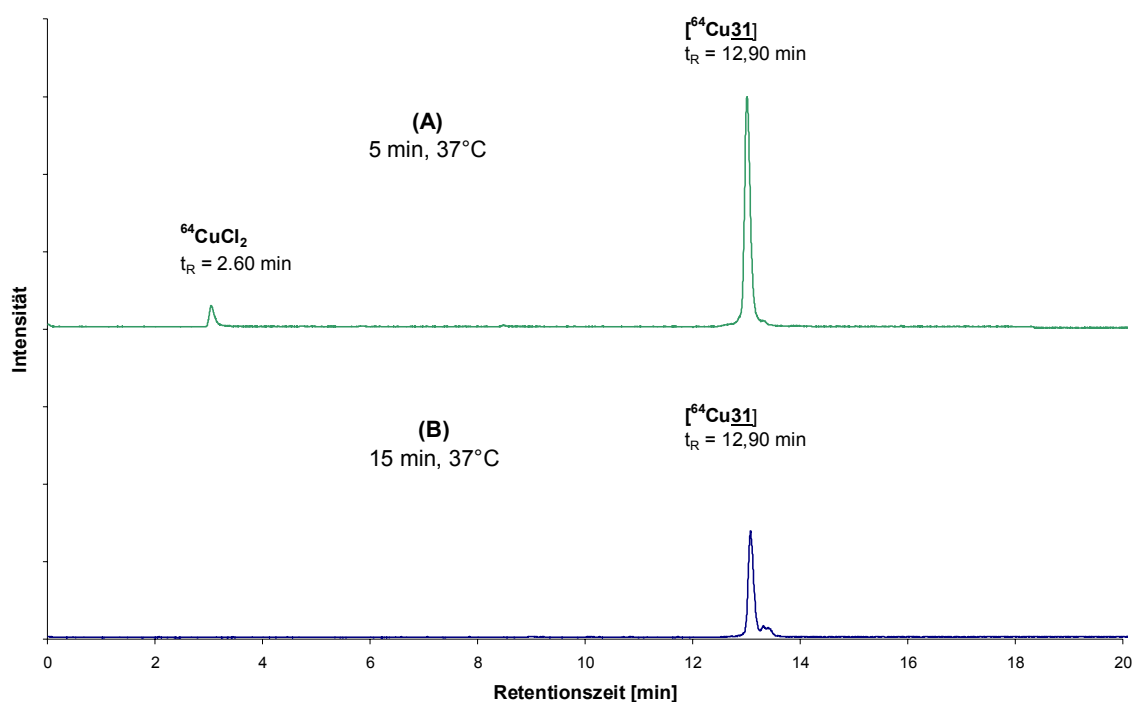


Abbildung 67. Untersuchungen zur Kinetik der Komplexbildung der Verbindung $[^{64}\text{Cu}31]$ (A) 5 min, 37°C; (B) 15 min, 37°C (System 1)

Abbildung (A) zeigt die unvollständige Markierung (> 90%) des Peptidkonjugats **31** mit $^{64}\text{Cu}^{2+}$ nach fünf Minuten, wobei sich ein Restgehalt an unkomplexiertem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ von etwa 7% bestimmt lässt. Nach weiteren zehn Minuten Reaktionszeit (B) liegt eine vollständige Markierung der Verbindung $[^{64}\text{Cu}31]$ vor.

Für die ^{64}Cu -markierte Verbindung **31** konnten spezifische Aktivitäten bis zu 2147 MBq/µmol (1 MBq/µg) erzielt werden.

Im Anschluss an die Optimierung des Markierungsablaufs fanden *In-vitro*-Stabilitätstests der Verbindung $[^{64}\text{Cu}31]$ in Anwesenheit von Rattenplasma statt, wobei Aliquote nach zwei und 24 Stunden entnommen, aufgearbeitet und analysiert wurden.

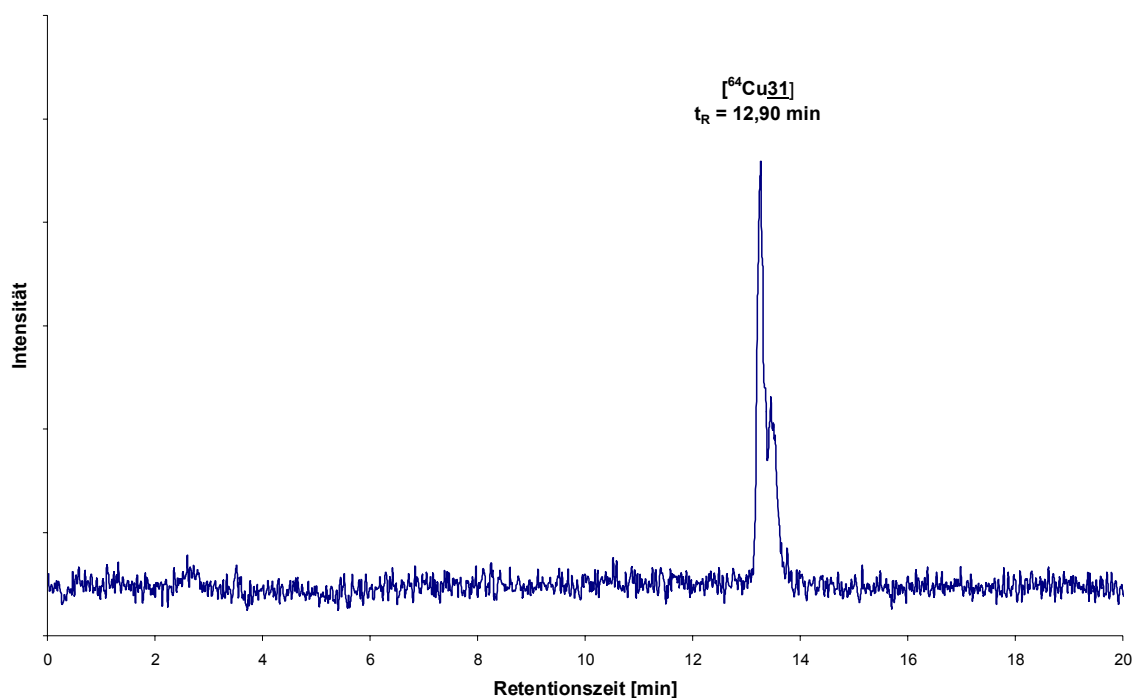


Abbildung 68. HPLC-Radiochromatogramm nach 24-stündiger Inkubation der Verbindung [^{64}Cu **31**] in Rattenplasmalösung (System 3)

Das HPLC-Radiochromatogramm des 24-Stunden Aliquots der Verbindung [^{64}Cu **31**] ($t_R = 12,90$ min) zeigt keine Detektion von freiem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ ($t_R = 2,60$ min). Die Veränderung des Retentionsprofils kann mit einem proteolytischen Abbau der Peptidsequenz mit zunehmender Verweilzeit des radiomarkierten Bispidin-Biokonjugats im Rattenplasma erklärt werden. In Anbetracht der Peptidinstabilität in Gegenwart von Proteasen lässt sich jedoch eine hohe Stabilität der radiomarkierten Bispidin-Peptidkonjugate in Anwesenheit von Rattenplasmalösung ableiten.

3.5.4 *In-vivo*-Untersuchungen ^{64}Cu -markierter Bispidin-Derivate

Die vielversprechenden Ergebnisse der *In-vitro*-Untersuchungen forcierten nun Studien zum *In-vivo*-Verhalten ausgewählter radiomarkierter Bispidin-Komplexe. Der Fokus der Untersuchungen lag dabei auf Bioverteilungsstudien und PET-Aufnahmen an Wistar-Ratten und Tumor-Mäusen, woraus Informationen zur *In-vivo*-Pharmakokinetik der Bispidin-Liganden und Peptidkonjugate abgeleitet werden sollten. Dazu wurde einerseits der unfunktionalisierte Ligand **18** (vgl. Abbildung 63) und andererseits das Bombesin(BBN(7-14))-modifizierte Bispidin-Peptidkonjugat **31** (vgl. Abbildung 66) ausgewählt. Das *In-vivo*-Bioverteilungsprofil der Komplexe [^{64}Cu **18**] und [^{64}Cu **31**] sollte im Vergleich zu freiem $^{64}\text{CuCl}_2$ studiert werden.

Für diese Untersuchungen bestand die Notwendigkeit, die radioaktiven Komplexe der Liganden und der Peptidkonjugate in hoher radiochemischer Reinheit (> 95%) zur Verfügung zu stellen. Gegebenenfalls erfolgte eine Separation der radiomarkierten Verbindung [^{64}Cu 31] mittels semipräparativer HPLC (System 3) oder durch RP-18-Kartuscentrennung. Dazu wurde eine RP-18-Kartusche (LiChrolut®, 40-63 μm) mit wässriger TFA-Lösung konditioniert. Nach der Probenaufgabe erfolgte die Elution von überschüssigem $^{64}\text{CuCl}_2$ durch viermalige Zugabe von 1 ml Elutionsmittel. Der Komplex [^{64}Cu 31] konnte durch gezielte Elution mit einer Wasser/EtOH-Lösung im Verhältnis 1:4 separiert werden. Im Anschluss daran wurde das organische Lösungsmittel durch einen Inertgasstrom aus dem Eluat beseitigt und der Rückstand in isotonischer Kochsalzlösung mit einem 0,05%igem Anteil an Tween-80 aufgenommen. Experimente zur Bestimmung des Bioverteilungsprofils gingen dabei vom Vorhandensein von 5-20 MBq an radioaktiver Verbindung aus. Diese wurden fünf bis sechs Wochen alten männlichen Wistar-Ratten intravenös in die Schwanzvene injiziert. Die Tiere wurden jeweils fünf und 60 Minuten nach Injektion unter Etheranästhesie durch Herzpunktion getötet, deren Blut und Organe isoliert, gewogen und vermessen. Die akkumulierte Radioaktivität ausgewählter Gewebe und Organe wird hierbei als standardisierter Aufnahmewert ($\text{SUV} = \text{Aktivität pro cm}^3 / \text{injizierte Aktivität} \cdot \text{Körpergewicht}$) angegeben. Die folgende Abbildung zeigt den Vergleich der Bioverteilung der radiomarkierten Verbindungen [^{64}Cu 18], [^{64}Cu 31] und $^{64}\text{CuCl}_2$ nach fünf und 60 Minuten.

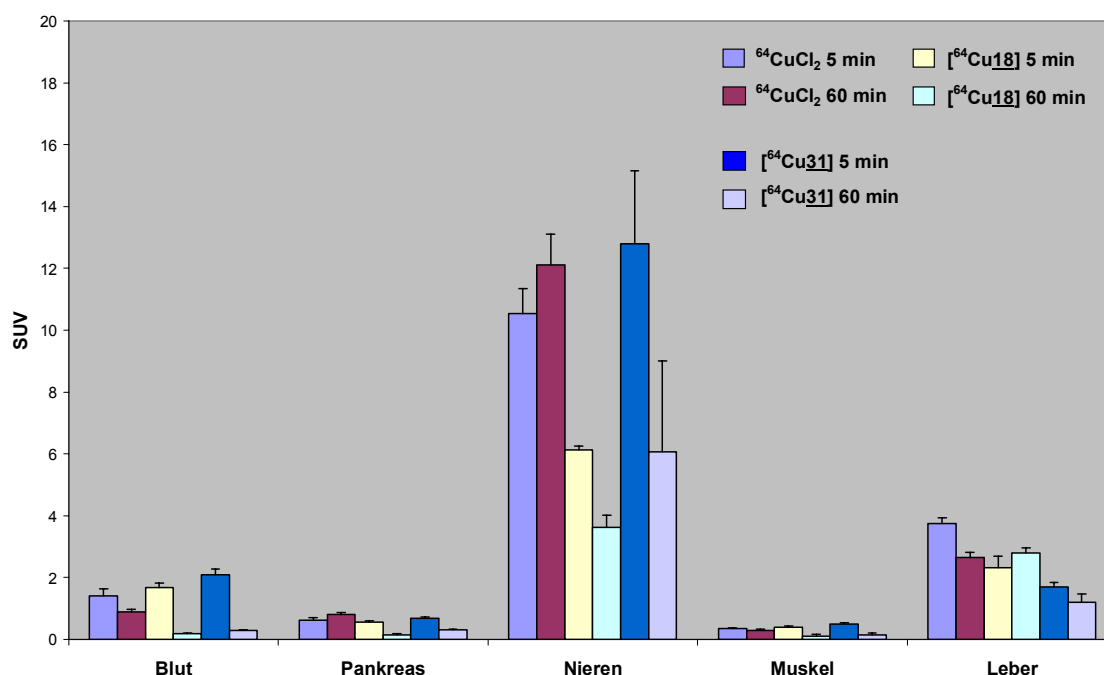


Abbildung 69. SUV in verschiedenen Organen von Wistar-Ratten (Mittelwert \pm SD, $n = 4$) 5 min und 60 min p. i. der Präparate $^{64}\text{CuCl}_2$, [^{64}Cu 18] und [^{64}Cu 31]

Erwartungsgemäß ist das Bioverteilungsmuster von freiem $^{64}\text{CuCl}_2$ durch eine hepatobiliäre und renale Akkumulation (fünf Minuten: $10,5 \pm 0,8$; 60 Minuten: $12,1 \pm 0,9$) charakterisiert. In der Leber vorkommende Enzyme wie beispielsweise SOD binden freies $^{64}\text{Cu}^{2+}$ mit einer hohen Spezifität, wobei die Aktivitätskonzentration nach fünf Minuten $3,8 \pm 0,2$ SUV und nach 60 Minuten $2,7 \pm 0,2$ SUV beträgt. Die Organverteilungsdaten des radioaktiven Bispidin-Komplexes [^{64}Cu **18**] zeigen ebenfalls eine Akkumulation in der Leber, die nach fünf Minuten $2,3 \pm 0,4$ und nach 60 Minuten $2,8 \pm 0,2$ beträgt. Hierbei wurde mittels Metabolitenanalyse jedoch nachgewiesen, dass es sich nicht um eine Transchelatisierung der Verbindung [^{64}Cu **18**] handelt, weshalb eine hohe *In-vivo*-Stabilität des Cu^{II} -Komplexes des Bispidin-Liganden **18** abgeleitet werden kann. Das Aktivitätsniveau der Niere kann nach 60 Minuten mit $3,6 \pm 0,4$ SUV bestimmt werden. Demnach findet analog der Verbindung $^{64}\text{CuCl}_2$ eine schnelle renale Ausscheidung der Spezies [^{64}Cu **18**] statt. Der Komplex des Bombesin-Peptidkonjugats [^{64}Cu **31**] zeigt über einen Zeitraum von 60 Minuten eine geringe hepatobiliäre Anreicherung mit $1,2 \pm 0,3$ SUV, wobei der zeitliche Verlauf der Radioaktivitätsverteilung auch hier auf eine schnelle renale Ausscheidung hinweist. Die Akkumulation der Verbindung [^{64}Cu **31**] im Pankreas konnte nach fünf Minuten mit $0,7 \pm 0,4$ SUV und nach 60 Minuten mit $0,3 \pm 0,02$ belegt werden.

Die unzureichende Spezifität des Peptidkonjugats am Referenz-Tiermodell der Wistar-Ratte implizierte im Anschluss *In-vivo*-Studien an PC3-Tumor-Mäusen. Hierbei erfolgten Untersuchungen zum Bioverteilungsmuster des Komplexes [^{64}Cu **31**].

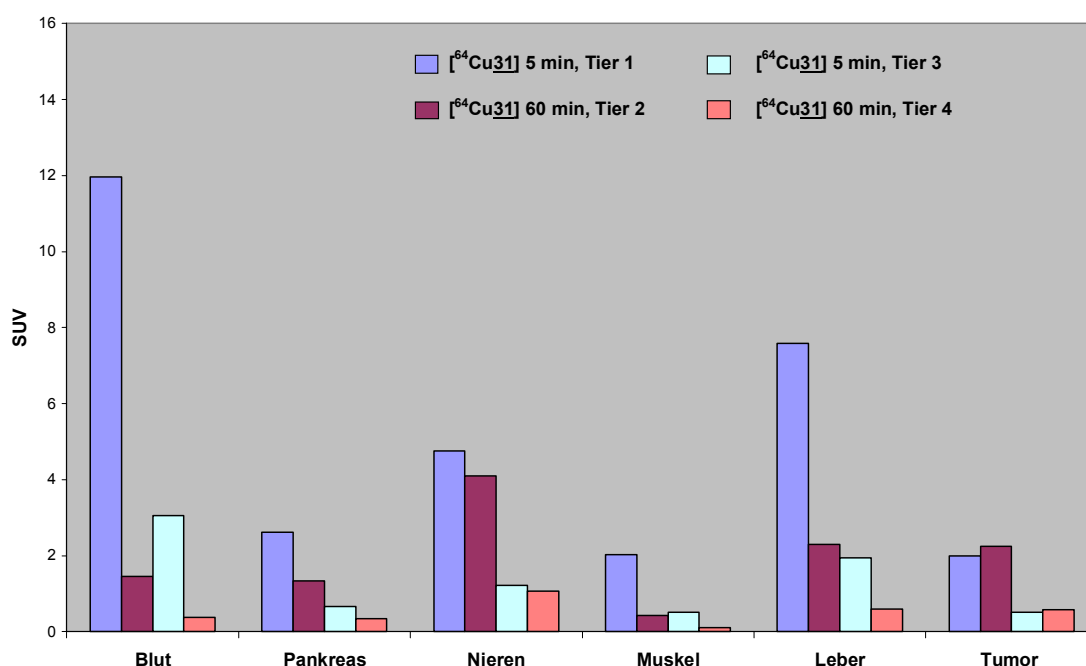


Abbildung 70. SUV des Präparates [^{64}Cu **31**] in verschiedenen Organen von PC3-Tumor-Mäusen 5 min und 60 min p.i.

Diese Studien wurden zunächst exemplarisch an vier Tieren mit PC3-Tumoren durchgeführt, woraus sich Abweichungen der Organverteilungsdaten zueinander ergeben. Das Aktivitätsniveau im Tumor der ersten Versuchsreihe (Tier 1 und 2) beträgt nach fünf Minuten 2,0 SUV und nach 60 Minuten 2,2 SUV. Dementgegen ist die Akkumulation der Verbindung [^{64}Cu 31] im Tumorgewebe der zweiten Versuchsreihe (Tier 3 und 4) mit 0,5 SUV nach fünf Minuten und 0,6 SUV nach 60 Minuten deutlich geringer. Ein identisches Verteilungsmuster ergibt sich bei beiden Versuchsreihen im Pankreas sowohl nach fünf (Tier 1: 2,6 SUV, Tier 3: 0,7 SUV) als auch nach 60 Minuten (Tier 2: 1,3 SUV, Tier 4: 0,4 SUV). Auffällig ist die hohe Akkumulation des Komplexes [^{64}Cu 31] in der Leber (7,6 SUV) und im Blut (11,9 SUV) des ersten Tieres. Um Erklärungen für diese Beobachtungen zu finden und statistisch bedingte Effekte auszuschließen, besteht die Notwendigkeit, diese Studien an weiteren Tieren zu wiederholen.

Die Bestimmung der Radioaktivität des Tumor-/Muskelverhältnisses ist insbesondere bei Fragestellungen zum Imaging von Tumoren von erheblicher Bedeutung. Die folgende Abbildung stellt die gemessene Radioaktivität des Tumor-/Muskelverhältnisses des Komplexes [^{64}Cu 31] in Abhängigkeit der Zeit dar.

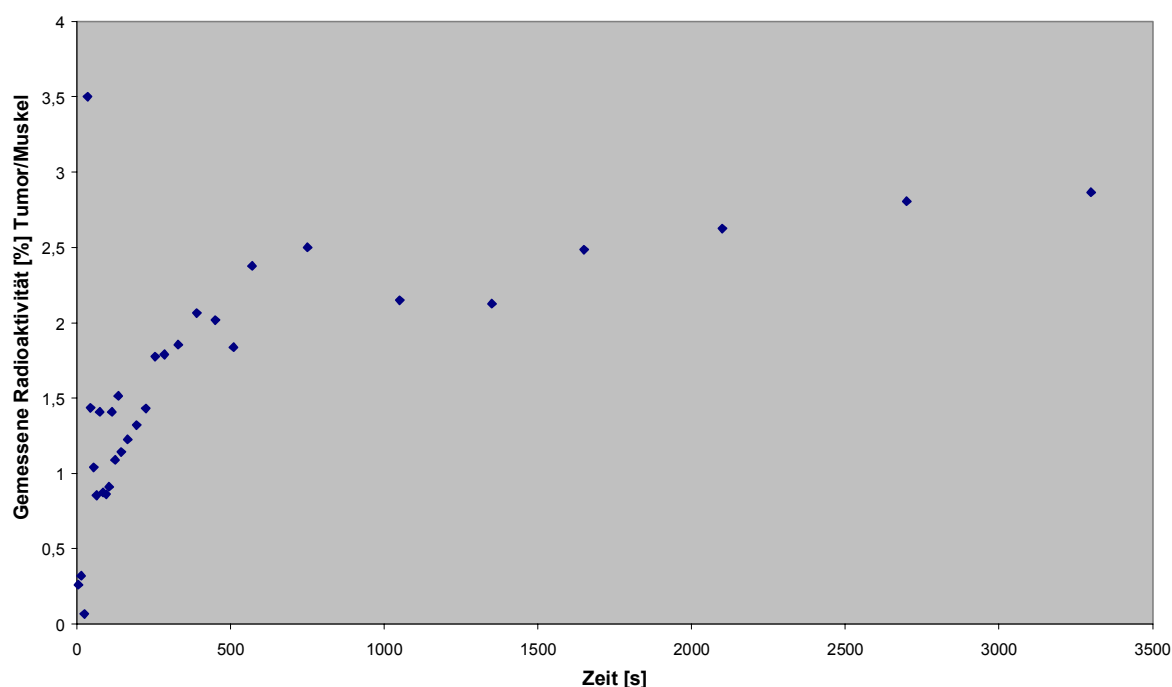


Abbildung 71. Darstellung der gemessenen Radioaktivität des Tumor-/Muskelverhältnisses der Verbindung [^{64}Cu 31] in Abhängigkeit der Zeit

Die aufgenommenen Werte zeigen, dass nach etwa zehn Minuten nur noch eine geringe Veränderung des Tumor-/Muskelverhältnisses zu beobachten ist und ein Verhältnis der Aktivität von Tumor zu Muskel mit 3:1 abgeleitet werden kann.

Im Anschluss an Untersuchungen zur Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der Radioaktivitätsverteilung erfolgten PET-Studien unter Verwendung des Präparates [^{64}Cu 31] an PC3-Tumor-Mäusen. Diese PC3-Tumor-Mäuse gelten als standardisiertes Tiermodell für GRPR-positive Tumore [63].

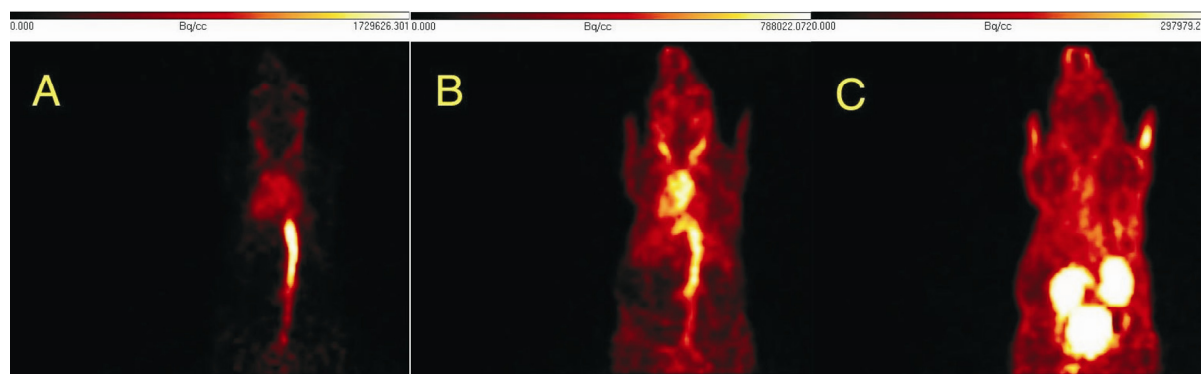


Abbildung 72. PET-Aufnahmen der Verbindung [^{64}Cu 31] an PC3-Tumor-Mäusen: A) 0,5 min p.l., B) 5 min p.l., C) 45 min p.l.

Die Abbildung zeigt PET-Aufnahmen des radiomarkierten Bispidin-Bombesin-Konjugats [^{64}Cu 31] an PC3-Tumor-Mäusen nach verschiedenen Zeitintervallen. Die erste Aufnahme (A) erfolgte kurz nach der Injektion der radiomarkierten Verbindung, wobei Abbildung B die Verteilung des Präparates im Blutkreislauf fünf Minuten nach der Injektion zeigt. Die Darstellung C wurde 45 Minuten p. l. aufgenommen. Der Großteil der radioaktiven Spezies befindet sich aufgrund der schnellen renalen Ausscheidung des hydrophilen Komplexes in den Nieren und der Blase. Weiterhin ist die Visualisierung des PC3-Tumors unter der rechten Achselhöhle des Tieres zu erkennen. Daraus lässt sich ableiten, dass bereits ein Tumor-/Muskelverhältnis von 3:1 die Bildgebung GRPR-positiver PC3-Tumore ermöglicht. Im Rahmen der durchgeführten Studien gelang es, eine präzise Abgrenzung des PC3-Tumorareals bei beiden Versuchstieren zu erzielen. Die folgende Abbildung zeigt die PET-Aufnahmen der PC3-Tumor-Mäuse fünf und 45 Minuten nach der Injektion des Präparates [^{64}Cu 31]. Obwohl nach fünf Minuten keine Akkumulation der radioaktiven Spezies im Tumor zu verzeichnen ist, findet man nach 45 Minuten eine Anreicherung des Komplexes [^{64}Cu 31] in der Tumorwand.

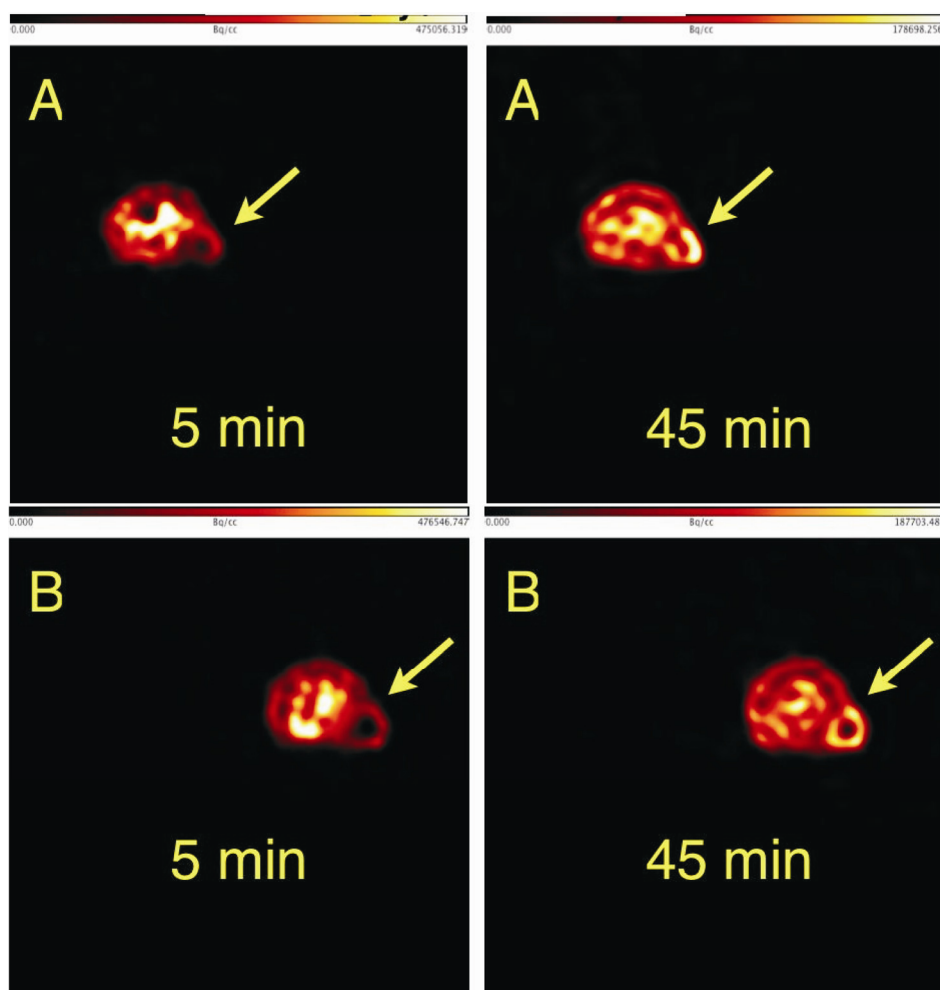


Abbildung 73. PET-Aufnahmen des Präparates [^{64}Cu 31] an PC3-Tumor-Mäusen: A) Tier 1 nach 5 min und 45 min p. l., B) Tier 2 nach 5 min und 45 min p. l.

Eine Zusammenfassung der *In-vivo*-Daten der Verbindungen [^{64}Cu 18] und [^{64}Cu 31] belegt, dass die Cu^{II} -Komplexe der Bispidin-Chelatliganden eine hohe *In-vivo*-Stabilität aufweisen. PET-Aufnahmen an PC3-Tumor-Mäusen zeigten, dass der Cu^{II} -Komplex des Bombesin(BBN-7-14)-funktionalisierten Bispidin-Derivates [^{64}Cu 31] klare visuelle Aussagen über GRPR-positive PC3-Tumore liefert.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ein Schwerpunkt derzeitiger radiopharmazeutischer Forschungsaktivitäten stellt die Entwicklung bifunktioneller Chelatliganden dar, die eine stabile Fixierung von Kupferisotopen ermöglichen. Dabei spielen verschiedene Faktoren – wie die günstigen kernphysikalischen Eigenschaften der verfügbaren Kupferradionuklide (Halbwertszeit, Umwandlungsart und -energien), die synthetische Zugänglichkeit und Modifizierbarkeit der Liganden sowie Markierungsausbeute und *In-vivo*-Stabilität der radioaktiven Kupferkomplexe – eine entscheidende Rolle.

Liganden auf der Basis des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans (Bispidine) besitzen für derartige radiopharmazeutische Anwendungen ein hohes Potential. So bilden sie mit Cu^{2+} sehr stabile Koordinationsverbindungen, wobei die Komplexstabilität im Bereich makrocyclischer Chelatoren liegt. Ferner weisen Bispidin-Derivate eine schnelle Komplexbildungskinetik mit Cu^{2+} auf. Damit sind radioaktiv markierte Bispidin-Liganden prinzipiell für einen Einsatz in der Nuklearmedizin (^{64}Cu : Diagnostik, ^{67}Cu : Therapie) geeignet und zwar insbesondere dann, wenn das Ligand-Grundgerüst mit zielsuchenden Biomolekülen, wie spezifischen Peptiden, Antikörpern oder Nukleinsäurebausteinen, funktionalisiert werden kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden eine Reihe neuartiger sechszähliger Bispidin-Derivate mit Pyridyl-, Imidazolyl- und Benzimidazolyl-Donoreinheiten mit Hilfe einer doppelten Mannich-Kondensation synthetisiert (vgl. Abbildung 24). Dazu wurden zunächst die sich im Substitutionsmuster unterscheidenden Piperidon-Derivate (vgl. Tabelle 5) isoliert und umfassend strukturchemisch charakterisiert. Neben der Synthese lag der Schwerpunkt auf Untersuchungen zur Stereoisomerie und Keto-Enol-Tautomerie der Verbindungen, welche anhand NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstrukturanalyse erfolgten. Damit konnte belegt werden, dass der überwiegende Teil der Piperidon-Verbindungen als Enol-Tautomer mit exo-endo-ständigen Substituenten vorliegt.

Die Darstellung der hexadentaten Bispidin-Liganden erfolgte ausgehend von den Piperidon-Vorstufen durch eine systematische Variation der Donoreinheiten an den C2/C4-Kohlenstoffatomen des Grundgerüsts sowie den tertiären Aminostickstoffatomen N3/N7 (vgl. Abbildung 74). Hierbei sollte geprüft werden, wie sich der Einbau unterschiedlicher Donorgruppen auf die Ligandstruktur sowie das Löslichkeits- und Komplexbildungsverhalten auswirkt.

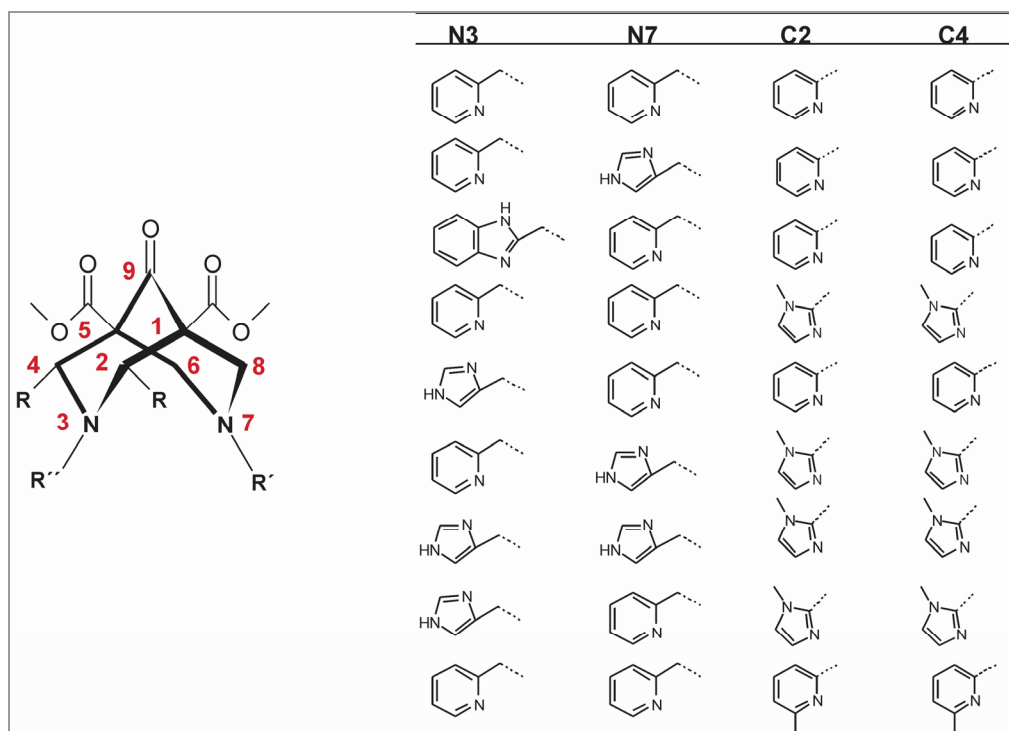


Abbildung 74. Übersicht zu neuartigen sechszähligen Bispidin-Derivaten

Auf der Basis NMR-spektroskopischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Einführung von Imidazolyl-Substituenten in N3- und N7-Position ausschließlich die Bildung der *trans*-Isomere induziert.

Die röntgenkristallografische Charakterisierung der Komplexe [Cu**10**] (vgl. Abbildung 30) und [Cu**11**] (vgl. Abbildung 31) belegte diese Konfiguration, wobei ein quadratisch-pyramidales Koordinationspolyeder mit einer fünfzähligen Koordination zu Cu²⁺ kennzeichnend ist. Die Einführung von Methylimidazolyl-Einheiten an den Positionen C2 und C4 ermöglichte die Darstellung des *cis*-Isomers der Verbindung **12**. Die Festkörperstruktur des Komplexes [Cu**12a**] (vgl. Abbildung 31) ist durch eine verzerrt oktaedrische Koordinationsgeometrie mit sechs Cu-N-Bindungen charakterisiert.

Die mit Hilfe der Cyclovoltammetrie bestimmten Redoxpotentiale des Übergangs Cu^{II}/Cu^I bestätigten die für diese Imidazol-substituierten Liganden zu erwartenden hohen Komplexstabilitäten. So zeigen die *trans*-Isomere niedrigere Potentialsprünge im Vergleich zum *cis*-Isomer [Cu**12a**], das mit $E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}}) = -562 \text{ mV}$ ein zu Pyridin-haltigen Bispidin-Derivaten ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{II/I}}) = -573 \text{ bis } -690 \text{ mV}$) vergleichbares Redoxpotential aufweist.

Aufgrund der aufwendigen Synthese Imidazol-funktionalisierter Verbindungen wurden Untersuchungen zur Kupplung mit Biomolekülen ausgehend vom Pyridin-haltigen Derivat **9a** durchgeführt (vgl. Abbildung 75).

Durch die Reduktion der Carbonylgruppe am Brückenkohlenstoff C9 gelang es, die Verbindung **18** als *anti*-Epimer darzustellen. Die Röntgenkristallstruktur dieses Liganden belegt eine für reduzierte Bispidine bisher nicht dokumentierte Doppel-Sessel-Konformation (vgl. Abbildung 37). Die Esterhydrolyse an C1 und C5 ermöglichte die Umsetzung des Derivates **18** zum Bispidin-Liganden **22**, welcher über zwei kupplungsfähige Carboxylgruppen an C1 und C5 verfügt.

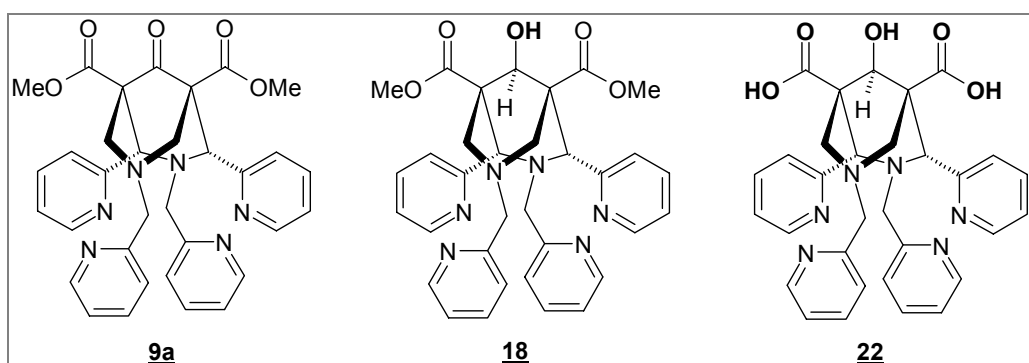
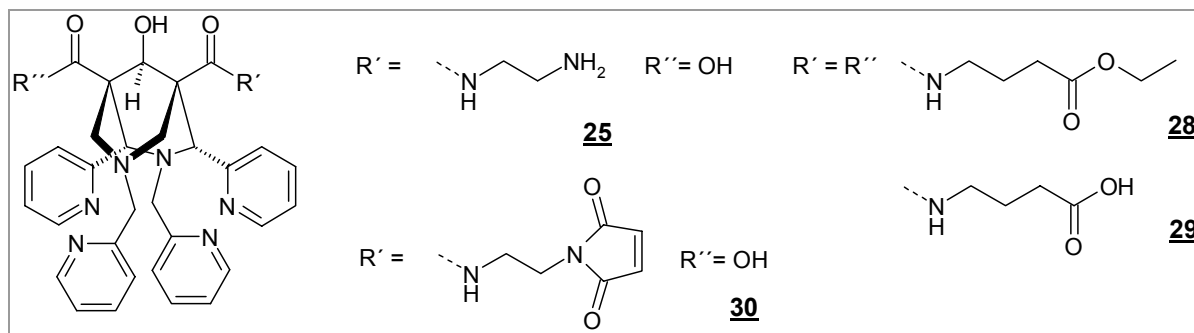


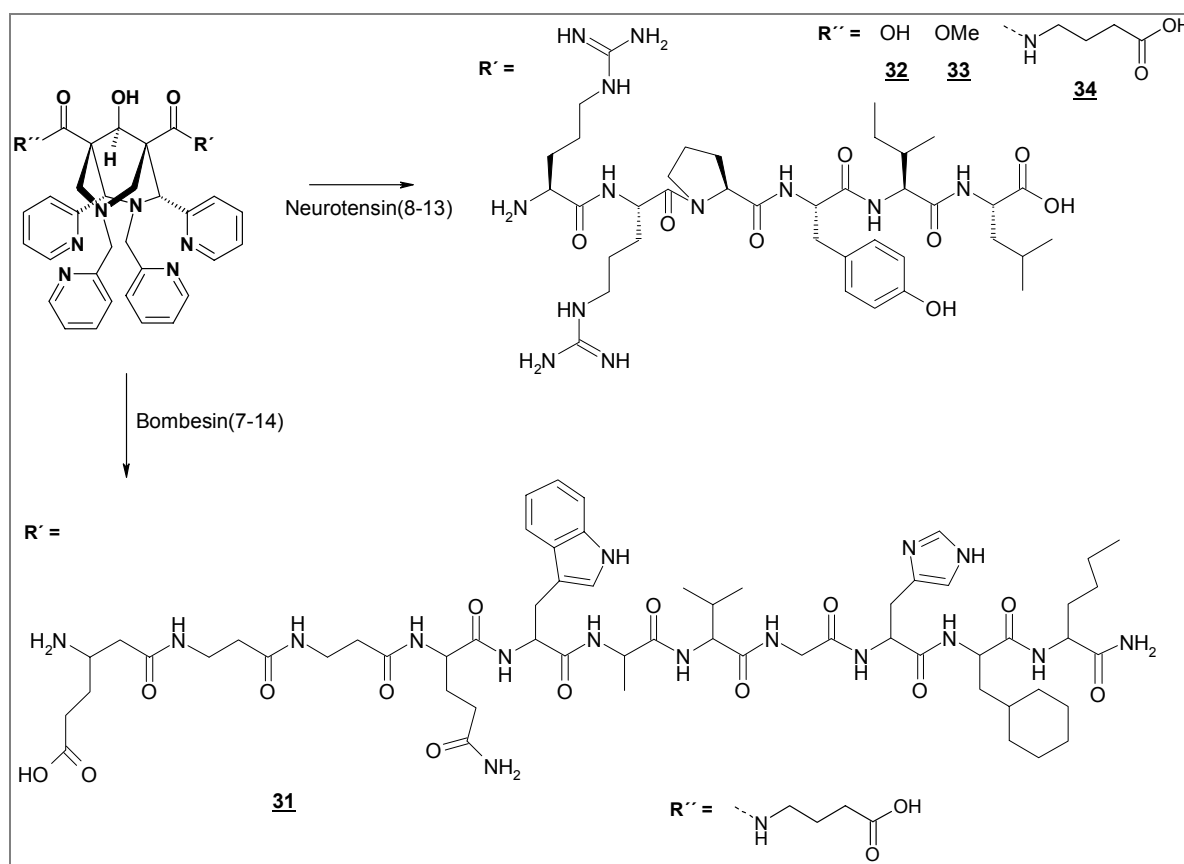
Abbildung 75. Darstellung der hexadentaten Bispidin-Liganden **9a**, **18** und **22**

UV-Vis-Studien zum Komplexbildungsverhalten der Pyridin-haltigen Bispidin-Liganden **9a**, **18** und **22** mit Cu^{2+} wiesen auf eine schnelle Kinetik der Komplexierung bei Raumtemperatur hin. Die Redoxpotentiale der Cu^{II} -Komplexe zeigten einen Potentialsprung in der Reihenfolge $E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}}/\text{9a}) = -573 \text{ mV} < E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}}/\text{18}) = -596 \text{ mV} < E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}}/\text{22}) = -690 \text{ mV}$. Diese Werte implizieren einen Stabilitätsgewinn in der aufgeführten Reihenfolge, wobei die für Bispidin-Liganden bestimmten Redoxpotentiale höher liegen als für den Makrocyclus Cyclam ($E^\circ(\text{Cu}^{\text{III}}) = -431 \text{ mV}$). Die Röntgenkristallstrukturen der Cu^{II} -Komplexe der hexadentaten Liganden **9a**, **18** und **22** sind durch eine verzerrt oktaedrische Konformation der sechsfach koordinierten Komplexe charakterisiert. Dabei zeigte die Summe der Bindungslängen Cu-N folgende Tendenz: $\Sigma(\text{Cu-N})_{\text{9a}} = 13,045 \text{ \AA} > \Sigma(\text{Cu-N})_{\text{18}} = 12,993 \text{ \AA} > \Sigma(\text{Cu-N})_{\text{22}} = 12,978 \text{ \AA}$. Eine Gegenüberstellung der Redoxpotentiale und Strukturparameter in dieser Reihenfolge weist auf eine vergleichsweise höhere Stabilität des Komplexes $[\text{Cu22}]$ hin.

Die Konjugation des Bispidin-Liganden **22** mit ausgewählten Linkerstrukturen erfolgte zum Einen durch eine Kettenverlängerung an C1/C5, mit dem Ziel ebendiese Derivate an beispielsweise Peptidfragmente kuppeln zu können. Zum Anderen konnten reaktive Einheiten, die eine gezielte Kupplung an Antikörper gestatten, in das Bispidin-Grundgerüst eingeführt werden. Die Peptidkupplung in Anwesenheit von HBTU und der Hünig-Base DIPEA konnte als elegante Synthesemöglichkeit zur Einführung von Ethylendiamin- (**25**), γ -Aminobuttersäure- (**28**, **29**) oder auch Maleinimid-Linkern (**30**) etabliert werden.



Die Darstellung der Bispidin-Peptidkonjugate **31-34** erfolgte unter Verwendung der Peptidfragmente Neurotensin NT(8-13) und Bombesin BBN(7-14). Dabei konnte das Hexapeptid NT(8-13) sowohl an das Bispidin-Derivat **22** als auch an die mit einem Spacer funktionalisierte Verbindung **29** gekuppelt werden (vgl. Abbildung 76 Peptidkonjugate **32-34**). Untersuchungen zur Kupplung der Peptidsequenz BBN(7-14) an den Liganden **22** verliefen indessen erfolglos. Hingegen gelang es, die Syntheseführung und Reinigungsprozedur derart zu optimieren, dass – ausgehend vom Liganden **29** – das Peptidkonjugat **31** isoliert werden konnte.



Die Markierbarkeit der Liganden **9a**, **18** und **22** mit den Radionukliden $^{64/67}\text{Cu}$ konnte in 0,1 M NH_4OAc -Lösung innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur in hohen radiochemischen Ausbeuten ($\geq 99\%$) belegt werden. Die Charakterisierung der radioaktiven Komplexe erfolgte mit Hilfe der Radio-DC und Radio-HPLC. Dabei konnte mit beiden Methoden eine gute Auftrennung der Komplexe von freiem $^{64}\text{Cu}^{2+}$ erreicht werden (z. Vgl. $^{64}\text{CuCl}_2$ ($t_R = 2,60$ min, $R_f = 0$), [$^{64}\text{Cu18}$]: $t_R = 8,45$ min, $R_f = 0,67$).

In-vitro-Stabilitätsuntersuchungen der ^{64}Cu -Bispidin-Verbindungen [$^{64}\text{Cu9a}$], [$^{64}\text{Cu18}$] und [$^{64}\text{Cu22}$] ergaben in Gegenwart eines 100fachen Überschusses der Konkurrenzliganden Cyclam, Glutathion sowie des Enzyms SOD über einen Zeitraum von 24 Stunden keinen Hinweis auf eine Demetallierung der Komplexe.

In Anwesenheit von Rattenplasma konnte bei den Verbindungen [$^{64}\text{Cu9a}$] und [$^{64}\text{Cu18}$] sowohl nach zwei als auch nach 24 Stunden eine Veränderung des radioaktiven HPLC-Elutionsprofils beobachtet werden, die auf die durch Esterasen induzierte Hydrolyse der Esterfunktionen an C1 und C5 zurückgeführt werden kann.

Die Markierung des Peptidkonjugats **31** erforderte eine Inkubation des Ansatzes für 15 Minuten bei 37°C , um radiochemische Ausbeuten $\geq 95\%$ zu erzielen. Stabilitätsstudien in Rattenplasmaplösuren zeigten einen proteolytischen Abbau der Peptidsequenz. Dagegen konnte über einen Zeitraum von 24 Stunden keine Transmetallierung des Komplexes beobachtet werden.

Im Rahmen von *In-vivo*-Studien erfolgten Bioverteilungsuntersuchungen sowie Kleintier-PET-Aufnahmen der Verbindungen [$^{64}\text{Cu18}$], [$^{64}\text{Cu31}$] und der Referenz $^{64}\text{CuCl}_2$. Das Bioverteilungsmuster der radiomarkierten Komplexe [$^{64}\text{Cu18}$] und [$^{64}\text{Cu31}$] in männlichen Wistar-Ratten zeigt eine schnelle renale Ausscheidung der Verbindungen. Metabolitenanalysen belegen eine hohe *In-vivo*-Stabilität der ^{64}Cu -markierten Bispidin-Derivate.

PET-Studien an PC3-Tumor-Mäusen unter Einsatz des ^{64}Cu -markierten Bispidin-Bombesin-Derivates [$^{64}\text{Cu31}$] belegen eine gute Tumoranreicherung dieser Verbindung sowie eine klare Visualisierung des Tumors.

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurde die Fragestellung aufgeworfen, ob Bispidin-Derivate als Chelatliganden für Kupferisotope im Hinblick auf eine radiopharmazeutische Anwendung Einsatz finden können.

In diesem Zusammenhang sollte der entsprechende Chelator einerseits über eine hohe chemische, metabolische und radiolytische Stabilität verfügen. Andererseits besteht die Notwendigkeit, durch eine gezielte Funktionalisierung der Liganden kovalente Bindungen an reaktive Gruppen Tumor-affiner Biomoleküle zu ermöglichen. Ferner ist eine hohe kinetische sowie thermodynamische Stabilität der radiomarkierten Komplexe unter physiologischen Bedingungen erforderlich, um *In-vivo*-Austauschprozesse mit exogenen Konkurrenzliganden sowie eine unspezifische Akkumulation der radioaktiven Spezies zu verhindern.

Im Rahmen der Arbeit konnte ein hohes Anwendungspotential von hexadentaten Bispidin-Chelatoren zur Diagnose und/oder Therapie von Tumoren belegt werden. Die erhaltenen Ergebnisse bezeugen, dass die folgenden – für einen bifunktionellen Chelator erforderlichen – Voraussetzungen erfüllt werden:

- Bispidin-Liganden verfügen über einen hohen Grad an Derivatisierungsfähigkeit in Bezug auf die Einführung variabler Donorgruppen.
- Die Funktionalisierung von Chelatoren auf der Basis des 3,7-Diazabicyclo-[3.3.1]nonans mit Biomolekülen ist durch kupplungsfähige Domänen gewährleistet.
- Die Markierung der Bispidin-Liganden mit $^{64/67}\text{Cu}$ verläuft unter milden Bedingungen und mit einer schnellen Komplexbildungskinetik.
- Für Pyridin-haltige Liganden und deren Peptidkonjugate konnte eine hohe kinetische Stabilität der ^{64}Cu -Bispidin-Komplexe in Anwesenheit von Konkurrenzliganden und Rattenplasma ermittelt werden.
- Bioverteilungsstudien und Kleintier-PET-Aufnahmen zeigten, dass die entsprechenden ^{64}Cu -Bispidin-Komplexe *in-vivo* stabil sind und ausgewählte Peptidkonjugate klare visuelle Informationen über PC3-Tumore liefern.

Zukünftige Untersuchungen sollten auf dem Gebiet der Kupplung von Bispidin-Derivaten an Tumor-affine Antikörper erfolgen. Dazu sind weitere umfassende *In-vivo*-Studien im Versuchstier unerlässlich, wobei das Augenmerk speziell auf Metabolismusuntersuchungen der radiomarkierten Spezies liegen sollte.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Materialien, Geräte, Methoden

Alle nicht aufgelisteten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von den Firmen *FISHER SCIENTIFIC*, *MERCK* oder *ALDRICH* erworben und wiesen den für den jeweiligen Anspruch erforderlichen Reinheitsgrad auf.

^{64}Cu wurde am Rossendorfer Zyklotron "CYCLONE 18/9" mittels $^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})$ -Reaktion produziert. Das Radionuklid ^{67}Cu wurde vom Paul-Scherrer-Institut in Villigen bezogen.

Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC)

Tabelle 15: Übersicht der HPLC-Trennsysteme

System	Säule	Methode	Eluent
1	Jupiter 4 μ Proteo 90Å (250 x 4,6 mm) <i>PHENOMENEX</i>	10% A \rightarrow 70% A in 20 min f = 1 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA
2	Jupiter 4 μ Proteo 90Å (250 x 4,6 mm) <i>PHENOMENEX</i>	10% A \rightarrow 70% A in 40 min f = 1 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA
3	Jupiter 4 μ Proteo 90Å (250 x 10 mm) <i>PHENOMENEX</i>	10% A \rightarrow 70% A in 20 min f = 2 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA
4	Zorbax 300 SB-C18 Prep HT (250 x 21,2 mm) <i>AGILENT</i>	10% A \rightarrow 70% A in 40 min f = 8 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA
5	Zorbax 300 SB-C18 Prep HT (250 x 21,2 mm) <i>AGILENT</i>	20% A \rightarrow 30% A in 20 min 30% A für 5 min 30% A \rightarrow 45% A in 20 min f = 8 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA
6	Jupiter 4 μ Proteo 90Å (250 x 4,6 mm) <i>PHENOMENEX</i>	20% A \rightarrow 80% A in 20 min f = 1 ml/min, λ = 220 nm	A = CH_3CN + 0,1 Vol.% TFA B = H_2O + 0,1 Vol.% TFA

Zur analytischen Kontrolle wurde eine Smartline Anlage der Firma *KNAUER* verwendet. Diese verfügt über eine Pumpe 1000 mit einem 10 ml Keramik-Pumpenkopf, einen UV-VIS-Detektor 2500 sowie einen Manager 5000 (inkl. Degassermodule). Semipräparative Trennungen erfolgten an einer *PERKIN ELMER* Anlage mit einer Series 200 Pumpe und einem Detektor Model LC 290. Präparative Trennungen fanden an einer *KNAUER* Wellchrom Anlage, welche aus einer Pumpe 1001 mit einem 50 ml Keramik-Pumpenkopf, einem UV-VIS-Detektor 2501 und einem Solvent Organizer K-1500 für Niederdruckgradientenbetrieb besteht, statt. Radioaktive HPLC-Untersuchungen wurden an einer *PERKIN ELMER* Anlage mit einer Series 200 Pumpe und einem Detektor Model LC 290 durchgeführt. Die Radioaktivitätsdetektion erfolgte mit Hilfe einer NaI(Tl)-Kristall-Szintillationsmesssonde. Alle abgebildeten radioaktiv aufgenommenen Chromatogramme sind dabei auf die Höhe des höchsten Peaks normiert.

Dünnschichtchromatografie (DC)

Tabelle 16: Bedingungen für DC-Experimente

System	Substanzklasse	Mobile Phase	Stationäre Phase
A	Pyridin-haltige Liganden	EtOH/MES-NaOH-Puffer (pH = 5,4) 5:1	RP-18-F _{254 s}
B	Imidazol-haltige Liganden	CHCl ₃ /MeOH/NH ₃ [*] 10:8:5	RP-18-F _{254 s}
C	Cu ^{II} -Komplexe, inaktiv	Aceton/NH ₄ OAc ^{**} 1:1	RP-18-F _{254 s}
D	Cu ^{II} -Komplexe, aktiv	MeOH/NH ₄ OAc ^{**} 1:1	Al ₂ O ₃ 60 F ₂₅₄ neutral

* 25% aq., ** 5% aq.

Radioaktive Messungen erfolgten mit einem RITA Dünnschichtscanner der Firma *RAYTEST*.

Elementaranalyse

Zur Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmung diente ein Elemental Analyzer CHNS-932 der Firma *LECO*.

Schmelzpunktbestimmung

Bestimmungen der Schmelzpunkte wurden an einem Mikroheiztisch nach *BOETIUS* durchgeführt.

Massenspektrometrie

ESI-MS-Messungen erfolgten an einem Quattro LC der Firma *MICROMASS*. Dazu wurden die entsprechenden Proben 10^{-4} M in MeOH, CH₃CN oder H₂O gelöst, 1:100 verdünnt und bei einer Flussrate von 3 µl/min injiziert. Die Aufnahmen entstanden sowohl im positiven als auch im negativen Ionisationsmodus. Zur Simulation der jeweiligen Spektren stand das Programm MassLynx V 4.0 der Firma *MICROMASS* zur Verfügung.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an einem Inova-400 der Firma *VARIAN* aufgenommen: ¹H-NMR bei 400 MHz, ¹³C-NMR bei 100 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind als δ in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm). Soweit nicht abweichend angegeben, diente CDCl₃ als Lösungsmittel. Die Daten sind wie folgt aufgelistet: chemische Verschiebung (Multiplizität, Integral). Es gelten nachstehende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett. Zur Spektrensimulation der H-NMR- bzw. C-NMR-Spektren wurde der Predictor der Software ACDLabs 6.0 verwendet.

Gefriertrocknung

Für die Gefriertrocknung der Substanzen wurde die Gefriertrocknungsanlage Alpha 1-4 der Firma *CHRIST* verwendet.

UV-VIS-Spektroskopie

UV-VIS-Spektren wurden auf einem Cary 50 Bio-Gerät der Firma *VARIAN* aufgenommen. Das Programm CaryWinUV mit den jeweiligen Funktionen Scan oder Scanning Kinetics diente der Aufzeichnung und Auswertung der Spektren.

Röntgenkristallstrukturanalyse

Intensitätsmessungen wurden mit einem SMART-CCD Diffraktometer (*SIEMENS*) mittels MoK α -Strahlung bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Lösung und Verfeinerung der Strukturen erfolgte mit den Methoden SHELXL-90 sowie SHELXL-97 [131]. Eine empirische Absorptionskorrektur wurde ausgeführt und die Positionen der H-Atome berechnet und entsprechend der geometrischen Bedingungen verfeinert. Die Verfeinerung aller anderen Atome fand anisotrop statt.

Cyclovoltammetrie

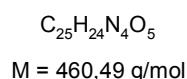
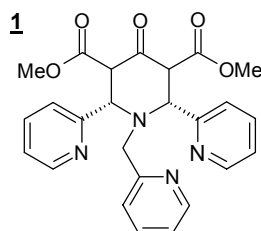
Die Aufnahmen der Cyclovoltammogramme erfolgten an einer BAS100B Electrochemical Analyse Apparatur gegen Ag/AgNO₃ (0,01 M AgNO₃) als Referenzelektrode. Die Messungen wurden bei 25°C in CH₃CN durchgeführt, wobei als Arbeitselektrode eine Glassy Carbon

Elektrode und als Hilfselektrode ein Platindraht verwendet wurde. Alle aufgezeigten Werte beziehen sich auf die Referenzelektrode.

5.2 Synthesevorschriften und analytische Daten der Verbindungen 1-34

5.2.1 Darstellung der Piperidon-Derivate 1-8

1 4-Oxo-2,6-dipyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester [94]



Zu einer eiskalten Lösung von 7,2 ml (50 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 30 ml MeOH gibt man tropfenweise 9,6 ml (100 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd und 5,1 ml (50 mmol) 2-Picolylamin. Nach 5 min wird die orange Lösung in den Gefrierschrank gestellt, um einige Tage später das auskristallisierte Produkt mit kaltem EtOH zu waschen und daraus umzukristallisieren.

Ausbeute: 9,7 g, 42%

F_p : 148°C

DC: $R_f = 0,66$ (System A)

HPLC: $t_R = 11,13$ min (System 1)

MS : pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 461,28

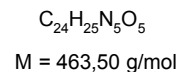
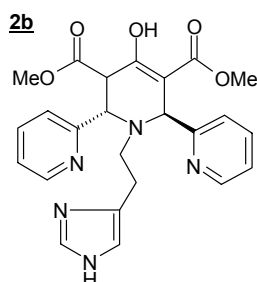
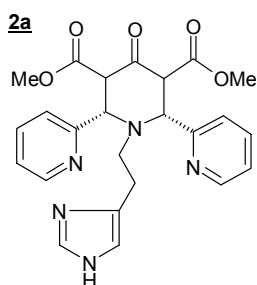
EA: ber.: C: 65,21 H: 5,25 N: 12,17%

gef.: C: 64,99 H: 5,52 N: 12,16%

$^1\text{H-NMR}$: 3,50 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,47(d, 1H), 7,54 (td, 2H), 7,68 (m, 4H), 8,44 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 12,54 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$: 44,9, 51,9, 52,0, 54,0, 59,9, 61,9, 64,0, 98,2, 122,3, 122,8, 123,0, 123,4, 136,5, 148,7, 149,1, 149,3, 158,3, 159,9, 161,5, 167,7, 171,5, 172,3

2a 1-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-4-oxo-2,6-dipyridin-2-ylpiperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
2b 4-Hydroxy-1-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-2,6-dipyridin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



Man legt 214 μl (2,24 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd und 165 μl (1,12 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 2 ml MeOH unter Eiskühlung vor und gibt 124 mg (1,12 mmol) Histamin – in 47 μl H_2O gelöst – zu. Das Reaktionsgemisch rührt etwa 4 h bei 4°C bis eine klare braune Lösung entsteht, die anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Dabei bildet sich ein brauner Feststoff, der zur besseren Kristallisation mit CH_2Cl_2 versetzt und erneut eingeeengt wird. Die Reinigung des Produktes erfolgt säulenchromatografisch analog der dünnenschichtchromatografischen Trennbedingungen.

Ausbeute: 452 mg, 87%

F_p : 95-97°C

DC: $R_f \text{ 2a} = 0,66$, $R_f \text{ 2b} = 0,52$ (System B)

HPLC: $t_R \text{ 2a} = 10,87 \text{ min}$, $t_R \text{ 2b} = 8,44 \text{ min}$ (System 1)

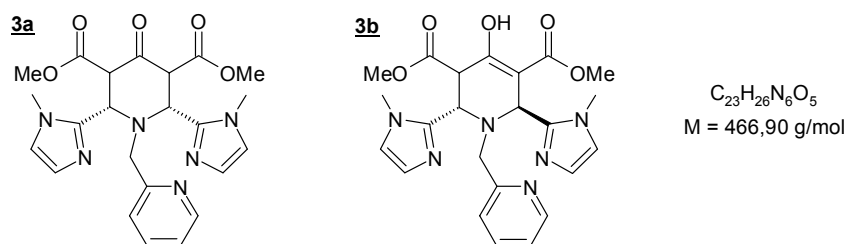
MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 464,26;

neg. ESI: $[M-H]^-$, m/z 462,46

$^1\text{H-NMR}$ (**2a**): 2,29 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,58 (s, 6H), 4,13 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,31-6,34 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,91-6,93 (t, 1H), 7,16-7,20 (t, 1H), 7,28-7,37 (dt, 2H), 7,69-7,70 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,27-8,28 (d, 1H), 8,78-8,80 (d, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (**2a**): 22,9, 43,7, 46,7, 52,4, 52,8, 59,1, 60,0, 96,3, 122,5, 123,0, 123,2, 123,2, 124,9, 129,5, 134,7, 136,4, 137,7, 148,0, 149,2, 157,0, 161,4, 170,2, 171,7, 172,3

3a 2,6-Bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-3,5-dicarbon-säuredimethylester, **3b** 4-Hydroxy-2,6-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dicarbon-säuredimethylester



Zur Synthese des Piperidon-Precursors löst man zunächst 1 g (9,1 mmol) 1-Methylimidazol-2-carbaldehyd in 4 ml MeOH. Dazu werden unter Eiskühlung und Rühren 660 μ l (4,55 mmol) Acetondicarbon-säuredimethylester und 470 μ l (4,55 mmol) 2-Picolylamin – in 190 μ l H_2O gelöst – ergänzt. Das Reaktionsgemisch rührt bei 4°C, bis sich ein hellgelber Feststoff gebildet hat (**3a**). Dieser wird nach Reaktionsende abgesaugt und mit MeOH gewaschen. Um die Produktausbeute zu erhöhen, engt man die Mutterlauge am Rotationsverdampfer ein und versetzt die erhaltene kristalline Substanz mit 30 ml eines EtOH/ H_2O -Gemisches (1:1). Der zurückbleibende Feststoff wird erneut abgesaugt, gewaschen und getrocknet (**3b**).

Ausbeute: 734 mg, 35%

F_P : 129°C

DC: R_f **3a** = 0,50, R_f **3b** = 0,38 (System B)

HPLC: t_R **3a** = 8,80 min, t_R **3b** = 6,76 min (System 1)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 467,20;

neg. ESI: $[M-H]^-$, m/z 465,14

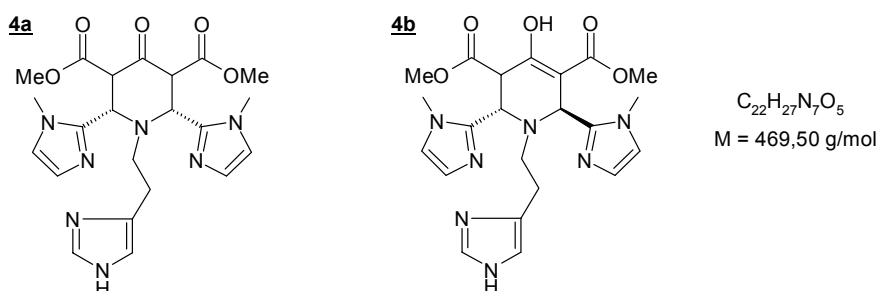
EA: ber.: C: 59,16 H: 5,62 N: 18,10%

gef.: C: 59,43 H: 5,50 N: 17,94%

1H -NMR (**3a**): 3,52 (d, 2H), 3,61 (s, 6H), 3,70 (s, 6H), 4,49 (d, 2H), 4,92 (d, 2H), 6,20-6,22 (d, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,81-6,85 (t, 1H), 7,18-7,24 (t, 1H), 8,27-8,28 (d, 1H)

^{13}C -NMR (**3a**): 32,8, 48,9, 52,6, 55,7, 59,7, 121,3, 122,0, 127,6, 135,6, 143,7, 148,9, 157,9, 167,0, 200,1

4a 1-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,6-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-oxopiperidin-3,5-dicarbon säuredimethylester, **4b** 4-Hydroxy-1-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-2,6-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dicarbon säuredimethylester



Zur Darstellung von **4a** und **4b** werden 606 mg (5,45 mmol) 1-Methylimidazol-2-carbaldehyd in 4 ml MeOH gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 400 µl (2,73 mmol) Acetondicarbon säuredimethylester und 303 mg (2,73 mmol) Histamin – in 122 µl H₂O gelöst – versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 4 h bei 4°C gerührt und die erhaltene klare Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend fügt man 100 ml Aceton hinzu und stellt die Reaktionslösung zur Kristallisation in den Tiefkühlschrank. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert und mit 10 ml Aceton gewaschen, wobei ein Gemisch von **4a** und **4b** entsteht.

Ausbeute: 474 mg, 37%

F_p: 148°C

DC: R_f **4a** = 0,72, R_f **4b** = 0,56 (System B)

HPLC: t_R **4a** = 5,30 min, t_R **4b** = 4,87 min (System 1)

MS: pos. ESI: [M+H]⁺, m/z 470,29;

neg. ESI: [M-H]⁻, m/z 468,47

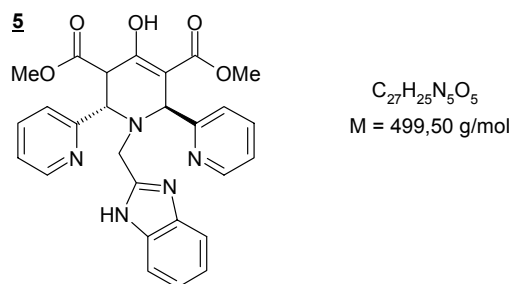
EA: ber.: C: 56,20 H: 5,79 N: 20,87%

gef.: C: 54,37 H: 5,93 N: 20,14%

¹H-NMR (**4b**): 2,51 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,35 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,48 (d, 1H)

¹³C-NMR (**4b**): 31,7, 33,6, 42,9, 46,8, 51,6, 52,5, 53,1, 53,3, 96,4, 122,0, 122,3, 127,2, 127,2, 134,9, 144,1, 147,2, 168,0, 170,4, 171,6

5 4-Hydroxy-1-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-2,6-dipyridin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



Zunächst setzt man 2 g 2-(Aminomethyl)benzimidazol-HCl mit 50 ml NH_3 (25% aq.) und 50 ml $CHCl_3$ frei. Anschließend werden zu einer Lösung von 334 mg (2,68 mmol) 2-(Aminomethyl)benzimidazol in 2 ml MeOH bei Raumtemperatur unter Rühren 394 μ l (2,68 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester, 511 μ l (5,35 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd und 47 μ l H_2O gegeben. Das Reaktionsgemisch rührt bei Raumtemperatur etwa 4 h bis eine klare braune Lösung entsteht, welche am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Zur besseren Kristallisation löst man das Produktgemisch in CH_2Cl_2 und engt erneut ein. Es resultiert ein gelber kristalliner Feststoff, der zur Reinigung zweimal für 12 h in Et_2O gerührt wird. Abschließend trennt man den verbleibenden Feststoff von den in der flüssigen Phase befindlichen Verunreinigungen ab.

Ausbeute: 402 mg, 30%

F_P : 164°C

DC: $R_f = 0,45$ (System B)

HPLC: $t_R = 13,78$ min (System 1)

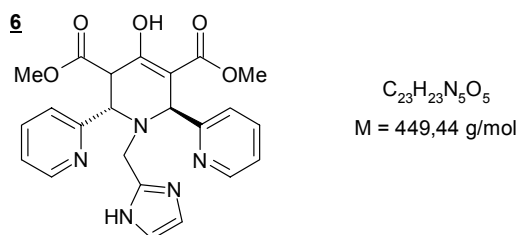
MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 500,19;
neg. ESI: $[M-H]^-$, m/z 498,18

EA: ber.: C: 64,92 H: 5,05 N: 14,02%
gef.: C: 64,41 H: 5,23 N: 14,52%

1H -NMR: 3,56 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,83-4,07 (q, 2x 1H), 4,28 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,87 (d, 1H)

^{13}C -NMR: 44,1, 46,2, 52,3, 53,0, 59,3, 61,5, 96,0, 122,3, 122,5, 122,9, 123,1, 123,2, 136,9, 137,0, 137,3, 137,4, 148,6, 148,7, 149,6, 149,7, 154,4, 157,1, 161,1, 170,1, 171,3, 172,0

6 4-Hydroxy-1-(1*H*-imidazol-2-ylmethyl)-2,6-dipyridin-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dimethylcarbonsäuredimethylester



Unter Rühren bei Raumtemperatur werden zu einer Lösung von 329 μ l (2,24 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 2 ml MeOH, 428 μ l (4,48 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd, 381 mg (2,24 mmol) 2-(Aminomethyl)imidazol [132, 133], 47 μ l H_2O und 776 μ l (5,6 mmol) TEA gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur ca. 4 h gerührt, bis sich eine trübe, gelblich-weiße Lösung gebildet hat. Der entstandene weiße Feststoff wird abgesaugt und verworfen, da es sich um TEA-HCl handelt. Zur Reinigung des Produktes extrahiert man mit 25 ml H_2O und dreimal je 25 ml $CHCl_3$. Die Chloroformphasen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer bis zur vollständigen Trockne eingeeengt. Anschließend rührt man für 12 h mit Et_2O und trennt den ausgefallenen Feststoff von den in der flüssigen Phase befindlichen Verunreinigungen ab. Bringt dieser Schritt nicht die gewünschte Reinheit des Produktes hervor, erfolgt eine erneute Extraktion aus $CHCl_3/H_2O$.

Ausbeute: 332 mg, 33%

F_P : 139°C

DC: R_f = 0,56 (System B)

HPLC: t_R = 11,60 min (System 1)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 450,38;

neg. ESI: $[M-H]^-$, m/z 448,39

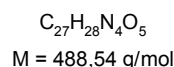
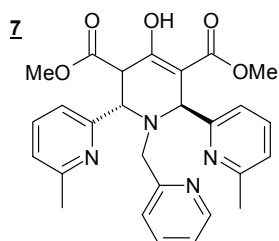
EA: ber.: C: 61,46 H: 5,16 N: 15,58%

gef.: C: 60,88 H: 5,37 N: 15,56%

1H -NMR: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,80 (t, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (d, 1H)

^{13}C -NMR: 45,0, 47,4, 51,7, 59,5, 61,4, 63,4, 97,1, 122,8, 122,9, 123,2, 123,3, 136,9, 137,0, 137,2, 137,5, 148,3, 148,4, 148,6, 157,3, 160,9, 167,8, 171,2, 171,9

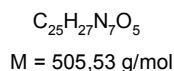
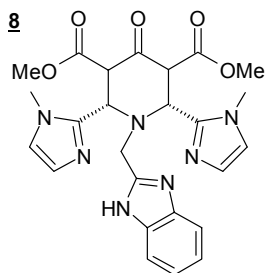
7 4-Hydroxy-2,6-bis(6-methylpyridin-2-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



Zu 368 μl (5 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 2 ml MeOH gibt man langsam unter Rühren und Eiskühlung 606 mg (10 mmol) 6-Methyl-2-pyridincarbaldehyd und 258 μl (5 mmol) 2-Picolylamin. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren, wodurch die Kristallisation des Produktes einsetzt. Die weißen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig MeOH gewaschen.

Ausbeute: 440 mg, 18%
 DC: $R_f = 0,41$ (System B)
 HPLC: $t_R = 11,26$ min (System 1)
 MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 489,21
 EA: ber.: C: 66,38 H: 5,78 N: 11,47%
 gef.: C: 66,38 H: 5,92 N: 11,57%

8 1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-2,6-bis(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-4-oxopiperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



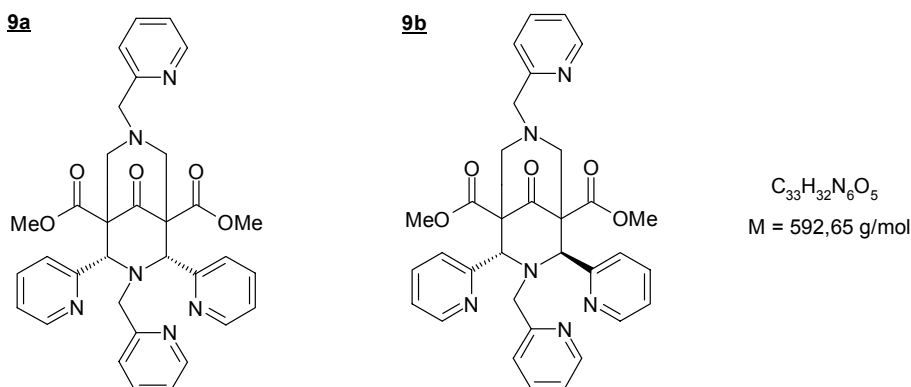
Zu einer Lösung von 330 mg (2,24 mmol) 2-(Aminomethyl)benzimidazol in 2 ml MeOH werden nacheinander bei Raumtemperatur und unter Rühren 330 μl (2,24 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester und 495 mg (4,49 mmol) 1-Methylimidazol-2-carbaldehyd gegeben. Das Reaktionsgemisch rührt über Nacht und wird anschließend eingeeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 136 mg, 12%
 DC: $R_f = 0,32$ (System B)
 HPLC: $t_R = 8,40$ min (System 1)
 MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 506,26

5.2.2 Darstellung der hexadentaten Bispidin-Derivate 9-34

5.2.2.1 Synthesevorschriften der Liganden 9-17

9a 9-Oxo-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester, **9b** 9-Oxo-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-yl-methyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester [94]



Zu einer Lösung von **1** (15 g, 32,6 mmol) in 25 ml THF werden 4,23 g (39,1 mmol) 2-Picolylamin und 6,4 ml (78,3 mmol) Formaldehyd (37% aq.) gegeben. Man hält diese Lösung 4 h unter Rühren am Rückfluss bis sie tiefbraun gefärbt ist. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende dunkelbraune Feststoff aus EtOH umkristallisiert. Das weiße Produkt (**9a**) fällt innerhalb weniger Stunden im Kühlschrank aus. Engt man anschließend die EtOH-Lösung ein, so erhält man das Produkt **9b**.

Ausbeute: 4,3 g, 22%

F_p : 202°C

DC: $R_{f\text{ }9a} = 0,72$, $R_{f\text{ }9b} = 0,38$ (System A)

HPLC: $t_{R\text{ }9a} = 10,35 \text{ min}$, $t_{R\text{ }9b} = 9,65 \text{ min}$ (System 1)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 593,42

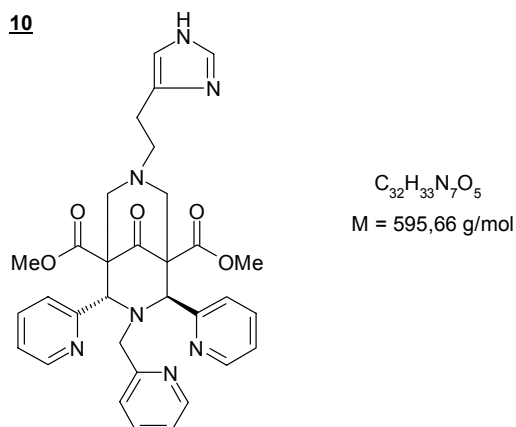
EA: ber.: C: 66,88 H: 5,44 N: 14,18%

gef.: C: 66,60 H: 5,77 N: 14,12%

$^1\text{H-NMR}$ (**9a**): 2,87 (d, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,67 (s, 4H), 5,28 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,02-7,20 (m, 2H), 7,39 (td, 2H), 7,46 (td, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,44 (m, 4H), 8,61 (d, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (**9a**): 52,7, 57,0, 58,8, 63,2, 63,7, 70,7, 121,8, 122,5, 122,9, 124,0, 124,5, 125,2, 135,8, 136,0, 136,5, 149,3, 149,5, 157,5, 158,3, 169,2, 203,6

10 7-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-9-oxo-2,4-dipyridin-2-yl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Man legt 100 mg (0,217 mmol) **1** in 2 ml THF vor und ergänzt unter Rühren 29 mg (0,261 mmol) Histamin und 39 μ l (0,520 mmol) Formaldehyd (37% aq.). Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur belassen und anschließend eingengt.

Ausbeute: 58 mg, 45%

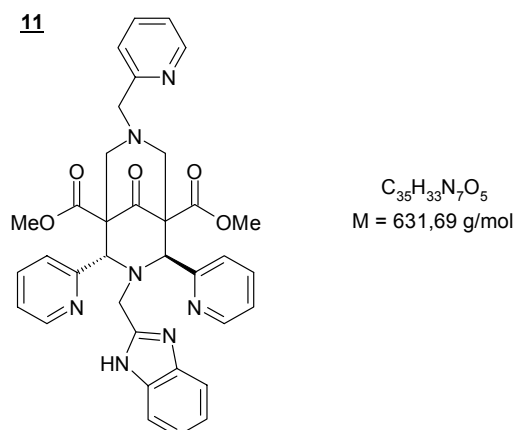
DC: R_f = 0,15 (System B)

HPLC: t_R = 9,61 min (System 1)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 596,23

1H -NMR: 3,23-3,34 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,70-3,82 (m, 5H), 4,16 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,54-7,68 (m, 2H), 8,01-8,09 (m, 2H), 8,17-8,24 (m, 2H), 8,51-8,53 (m, 2H), 8,73-8,77 (m, 1H), 8,97 (d, 1H)

^{13}C -NMR: 50,0, 51,5, 54,4, 54,9, 55,0, 55,7, 56,5, 58,9, 67,8, 68,2, 99,5, 114,9, 116,9, 117,9, 124,9, 126,1, 126,2, 126,4, 127,4, 127,5, 128,3, 134,1, 139,6, 140,6, 141,9, 147,2, 147,6, 149,9, 150,1, 166,0, 166,4

11 3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylmethyl)-9-oxo-2,4-dipyridin-2-yl-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester

Man legt 100 mg (0,20 mmol) **5** – gelöst in 2 ml THF – vor und gibt langsam 25 μl (0,24 mmol) 2-Picolylamin und 36 μl (0,48 mmol) Formaldehyd (37% aq.) zu. Das Reaktionsgemisch verbleibt ca. 7 h am Rückfluss bis die braune, klare Lösung vollständig eingengt wird. Nachfolgend ergänzt man 10 ml einer $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -Lösung (20:80) und engt langsam ein, bis eine weiße-milchige Flüssigkeit entsteht. Zur Erhöhung der Produktausbeute wird das Gemisch für einige Tage in den Kühlschrank gestellt, um anschließend das weiße Produkt **11** abzufiltrieren und mit wenig MeOH zu waschen.

Ausbeute: 28 mg, 22%

F_p : 148°C

DC: $R_f = 0,31$ (System B)

HPLC: $t_R = 9,60 \text{ min}$ (System 1)

MS: pos. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 632,21;

neg. ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+$, m/z 630,25

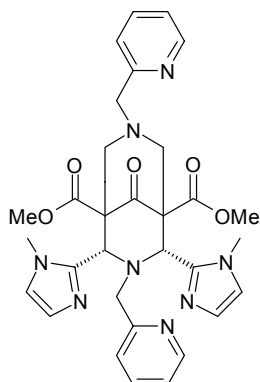
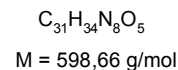
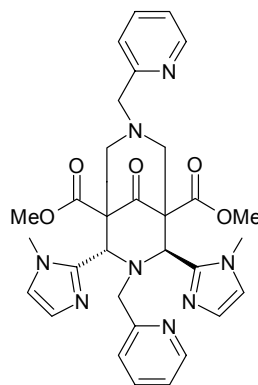
EA: ber.: C: 66,65 H: 5,76 N: 14,13%

gef.: C: 64,84 H: 6,03 N: 13,36%

$^1\text{H-NMR}$: 2,77 (d, 1H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,74 (d, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$: 47,7, 52,5, 52,7, 61,0, 63,5, 68,9, 68,9, 111,8, 119,2, 122,4, 123,2, 124,3, 135,2, 136,4, 137,4, 144,1, 148,6, 149,0, 149,4, 149,5, 150,0, 154,1, 154,6, 156,9, 157,2, 162,2, 168,3, 169,2, 201,0

12a 2,4-Bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester, **12b** 2,4-Bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester

12a**12b**

Zu einer Lösung von 1 g (2,15 mmol) **3a/3b** in 2 ml THF (MeOH/ Aceton) werden 0,29 ml (2,66 mmol) 2-Picolylamin und 0,43 ml (5,35 mmol) Formaldehyd (37% aq.) gegeben. Man hält die Reaktionslösung für 4 h am Rückfluss und engt anschließend ein. Zur Kristallisation des Produktes **12b** versetzt man das Reaktionsgemisch mit EtOH und belässt diese Lösung über Nacht im Tiefkühlschrank. Nachfolgend wird die Zielsubstanz abgetrennt und mit wenig EtOH gewaschen. Findet die Synthese ausgehend vom Piperidon **3b** in Aceton statt, kristallisiert das Produkt über Nacht direkt aus der Reaktionslösung.

Ausbeute: 1,1 g, 86%

Fp: 94°C

DC: R_f **12a** = 0,35, R_f **12b** = 0,68 (System B)

HPLC: t_R **12a** = 9,56 min, t_R **12b** = 9,73 min (System 1)

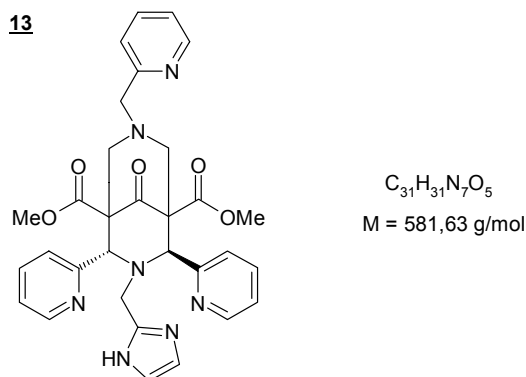
MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 599,46

EA: ber.: C: 62,20 H: 5,72 N: 18,72%

gef.: C: 61,69 H: 5,77 N: 18,12%

$^1\text{H-NMR}$ (**12b**): 2,99 (q, 2H), 3,24-3,32 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,73 (d, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 3H), 8,34 (d, 1H), 8,43 (d, 1H)

13 3-(1*H*-Imidazol-2-ylmethyl)-9-oxo-2,4-dipyridin-2-yl-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Zu einer Lösung von 200 mg (0,44 mmol) **6** in 2 ml THF werden langsam 55 μ l (0,54 mmol) 2-Picolylamin und 80 μ l (1,07 mmol) Formaldehyd (37% aq.) gegeben. Man hält das Reaktionsgemisch 7 h am Rückfluss bis eine gelblich, klare Lösung entsteht. Nach Entfernen des Reaktionsmediums wird durch Zugabe von Ethylacetat das Produkt in Lösung gebracht. Man trennt die Phasen voneinander und engt die flüssige Fraktion ein.

Ausbeute: 143 mg, 56%

DC: R_f = 0,47 (System B)

HPLC: t_R = 7,67 min (System 1)

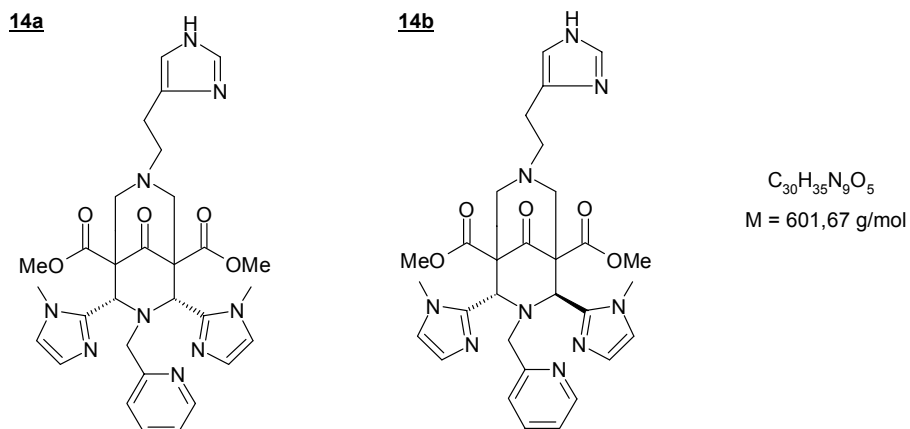
MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 582,28

EA: ber.: C: 66,65 H: 5,76 N: 14,13%

gef.: C: 64,84 H: 6,03 N: 13,36%

1H -NMR: 2,80 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,10 (m, H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,78 (d, 1H)

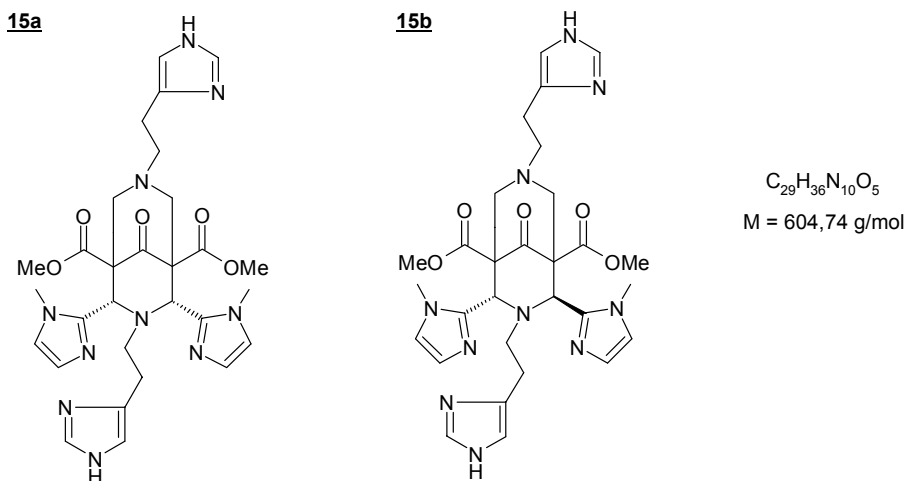
14a 7-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester, **14b** 7-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



300 mg (0,64 mmol) **3a** werden in 7,5 ml Aceton gelöst. Anschließend gibt man hierzu nacheinander 86 mg (0,77 mmol) Histamin und 177 μ l (1,55 mmol) Formaldehyd (37% aq.). Das beige Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 13 Tage gerührt, abschließend eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 130 mg, 28%
 DC: R_f **14a** = 0,40 (System B)
 HPLC: t_R **14a** = 7,50 min (System 1)
 MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 602,49;
 neg. ESI: $[M-H]^+$, m/z 600,41

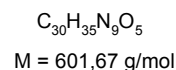
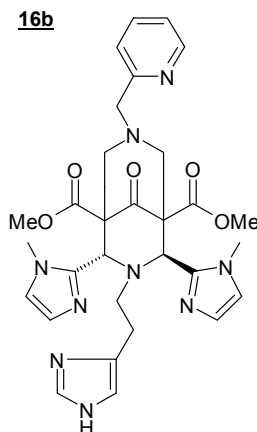
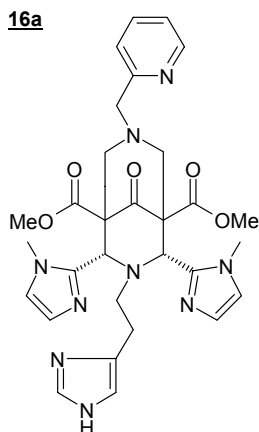
15a 7-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester, **15b** 7-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



200 mg (0,43 mmol) **4a** werden in 5 ml Aceton aufgenommen und mit 57 mg (0,51 mmol) Histamin und 77 μ l (1,03 mmol) Formaldehyd (37% aq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare Lösung entsteht, welche am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung erfolgt über präparative HPLC.

Ausbeute: 93 mg, 30%
 DC: R_f **15a** = 0,76 (System B)
 HPLC: t_R **15a** = 6,73 min (System 1)
 MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 605,40

16a 3-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester, **16b** 3-[2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9-oxo-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Zur Synthese des Liganden werden 500 mg (1,07 mmol) **4a** vorgelegt und in 9 ml Aceton gelöst. Dieses Reaktionsgemisch wird nacheinander unter Rühren mit 133 μ l (1,29 mmol) 2-Picolylamin und 192 μ l (2,57 mmol) Formaldehyd (37% aq.) ergänzt. Man belässt die Lösung solange bei Raumtemperatur bis die Trübung nachlässt. Anschließend engt man am Rotationsverdampfer ein und erhält eine kristalline Substanz, die mittels präparativer HPLC gereinigt wird.

Ausbeute: 605 mg, 94%

F_p: 123°C

DC: R_f **16a** = 0,60, R_f **16b** = 0,34 (System B)

HPLC: t_R **16a** = 7,25 min, t_R **16b** = 8,02 min (System 1)

MS: pos. ESI: [M+H]⁺, m/z 602,26;

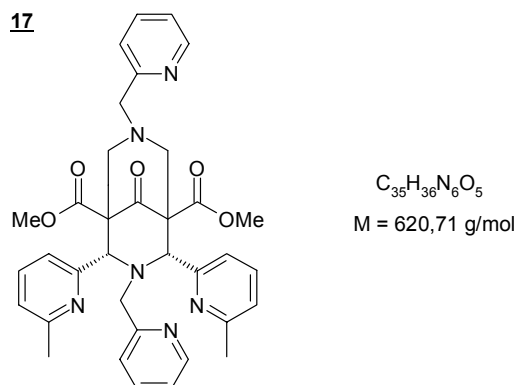
neg. ESI: [M-H]⁺, m/z 600,21

EA: ber.: C: 59,89 H: 5,86 N: 20,95%

gef.: C: 59,19 H: 5,86 N: 19,74%

¹H-NMR (**16b**): 3,42 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 5,19 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 4H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,33-8,39 (m, 2H), 8,59 (d, 1H)

17 2,4-bis(6-Methylpyridin-2-yl)-9-oxo-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Zu 200 mg (0,409 mmol) **7a** in 4 ml THF gibt man langsam unter Rühren 50,8 μ l (0,493 mmol) 2-Picolylamin und 73,6 μ l (0,986 mmol) Formaldehyd (37% aq.). Das Reaktionsgemisch wird 7 h am Rückfluss gehalten und anschließend eingeeengt. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung mit Hilfe der präparativen HPLC.

Ausbeute: 99 mg, 41%

DC: $R_f = 0,40$ (System B)

HPLC: $t_R = 10,98$ min (System 1)

MS: pos. ESI: $[M-H]^+$, m/z 619,28

EA: ber.: C: 67,71 H: 5,85 N: 13,55%

gef.: C: 65,79 H: 5,83 N: 13,10%

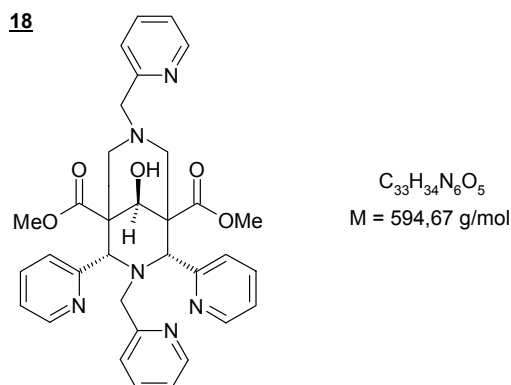
1H -NMR: 2,19 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,96-4,10 (m, 3H), 4,48 (d, 1H), 4,56-4,61 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,41-7,62 (m, 4H), 7,83-7,91 (m, 4H), 8,71 (d, 1H), 8,75 (d, 1H)

5.2.2.2 Darstellung der reduzierten Bispidin-Liganden **18-21**

Allgemeine Synthesevorschrift zur Reduktion der Carbonylfunktion an C9

500 mg des zu reduzierenden Liganden (**9**, **11**, **12**, **16**) werden in 8,3 ml Dioxan gelöst. Dazu gibt man 5,8 ml H_2O . Unter Eiskühlung und Rühren werden 0,216 g (5,71 mmol) $NaBH_4$ in 4,5 ml H_2O gelöst, zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der pH-Wert der Lösung mit verdünnter HCl auf pH = 1 eingestellt. Nun engt man die Lösung um die Hälfte ein, bringt den pH-Wert mit 1 M NaOH auf pH = 8 und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Im Anschluss wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeeengt. Unter diesen Bedingungen wird ausschließlich das *anti*-Isomer des entsprechenden Monoalkohols erhalten.

18 9-Hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Ausbeute: 276 mg, 55%

F_p: 167°C

DC: R_f = 0,67 (System A)

HPLC: t_R = 9,40 min (System 1)

MS: pos. ESI: [M+H]⁺, m/z 595,38

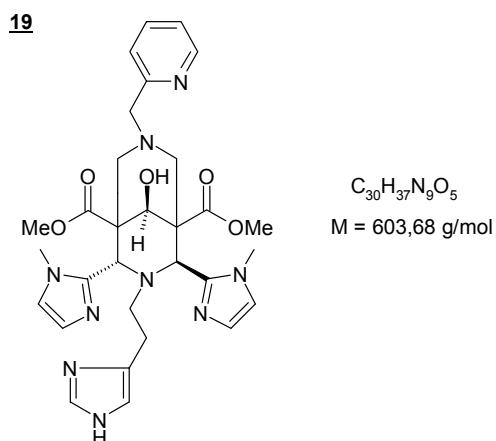
EA: ber. (x 1 H₂O): C: 64,69 H: 5,92 N: 13,72%

gef.: C: 64,84 H: 6,03 N: 13,36%

¹H-NMR: 2,50 (d, 4 H), 3,47 (s, 6 H), 3,61 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 4,60 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 6,62 (d, 1H), 6,92 (m, 1 H), 6,96 (m, 3 H), 7,20 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,64 (td, 2 H), 7,81 (d, 2 H), 8,34 (t, 2 H), 8,60 (m, 1 H)

¹³C-NMR: 49,4, 52,2, 53,3, 58,0, 65,4, 71,2, 72,1, 121,9, 122,4, 122,6, 124,5, 124,8, 125,1, 135,8, 136,0, 136,5, 148,4, 149,2, 149,5, 156,8, 157,8, 159,5, 172,9

19 9-Hydroxy-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester

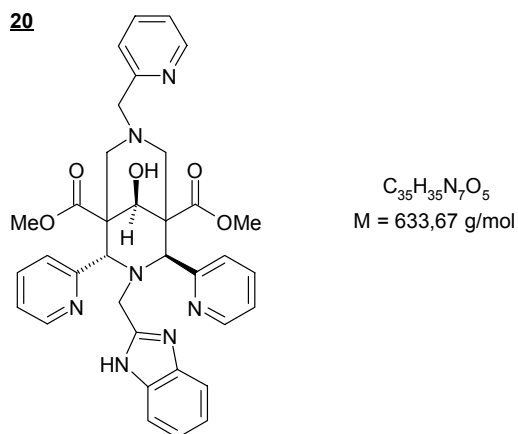


Ausbeute: 120 mg, 24%

DC: R_f = 0,79 (System B)

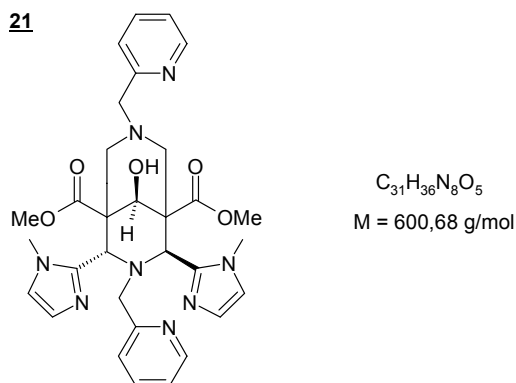
HPLC:	$t_R = 7,73$ min (System 1)
MS:	pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 604,51
1H -NMR:	3,00-3,07 (m, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,14 (d, 2H), 4,88 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,76-7,79 (m, 2H), 8,30-8,37 (m, 2H), 8,59 (d, 1H)
^{13}C -NMR:	35,7, 38,8, 48,8, 50,4, 51,2, 52,0, 53,7, 53,8, 54,6, 55,7, 57,1, 60,0, 69,1, 115,9, 117,9, 119,3, 120,4, 124,6, 124,9, 126,5, 127,5, 129,7, 133,7, 142,0, 142,9, 146,1, 150,3, 171,7, 171,9

20 3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylmethyl)-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Ausbeute:	95 mg, 19%
DC:	$R_f = 0,75$ (System B)
HPLC:	$t_R = 9,95$ min (System 1)
MS:	pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 634,47
1H -NMR:	3,38-3,42 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,89 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (d, 1H)
^{13}C -NMR:	48,5, 51,6, 52,3, 53,1, 53,5, 62,1, 62,3, 70,9, 72,9, 114,3, 124,0, 124,6, 125,0, 126,0, 126,6, 128,7, 129,3, 131,1, 137,9, 138,3, 139,0, 146,5, 148,3, 149,0, 150,1, 150,5, 154,4, 155,5, 167,8, 168,5

21 9-Hydroxy-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester



Ausbeute: 125 mg, 25%

HPLC: t_R = 7,97 min (System 1)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 601,43

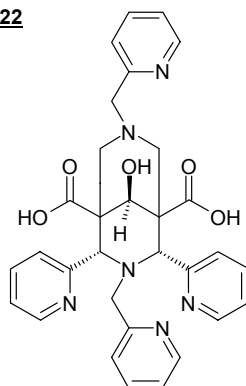
1H -NMR: 3,18 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,39 (s, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,50 (s, 1H)

^{13}C -NMR: 35,1, 43,5, 51,4, 51,9, 53,5, 53,9, 54,4, 56,4, 59,8, 61,0, 61,8, 69,9, 114,9, 117,9, 122,8, 123,2, 124,1, 124,7, 124,8, 125,0, 139,8, 140,2, 140,5, 140,8, 147,8, 148,0, 149,2, 153,4, 169,4, 169,4

5.2.2.3 Darstellung der Bispidin-Derivate **22-24**

Allgemeine Synthesevorschrift zur Esterhydrolyse an C1 und C5

200 mg des entsprechenden reduzierten Liganden (**18**, **19**) werden in 6 ml wasserfreiem THF vorgelegt und mit 565 mg (3,36 mmol) CsOH-Monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit 34 μ l H_2O ergänzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt den pH-Wert der Lösung mit verdünnter HCl auf 6 ein, rührt 1 h bei Raumtemperatur und engt anschließend ein. Nun gibt man EtOH zum Reaktionsgemisch, dekantiert die EtOH-Phase ab und entfernt das Lösungsmittel. Das entstandene Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

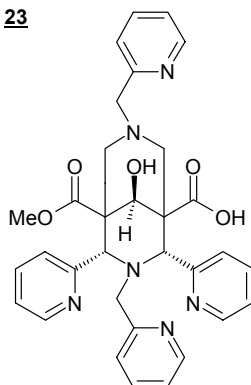
22 9-Hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure**22**

$$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$$

$$M = 566,61 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 166 mg, 87%

 F_P : 174°CDC: $R_f = 0,28$ (System A)HPLC: $t_R = 8,13$ min (System 1)MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 567,55
 $^1\text{H-NMR}$: 3,38 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 5H), 7,84 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,90 (d, 1H)

 $^{13}\text{C-NMR}$: 49,6, 53,3, 56,2, 61,9, 70,8, 71,7, 124,6, 124,9, 125,2, 125,6, 125,9, 126,0, 127,1, 129,2, 138,8, 139,3, 140,7, 146,5, 148,7, 149,4, 150,2, 153,9, 172,6
23 5-(Methoxycarbonyl)-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1-carbonsäure**23**

$$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$$

$$M = 580,64 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 49 mg, 25%

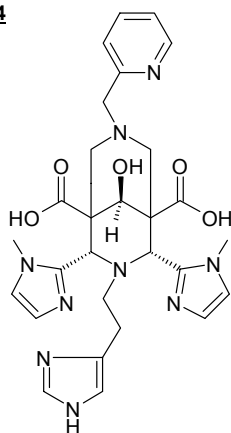
DC: $R_f = 0,75$ (System A)HPLC: $t_R = 9,60$ min (System 1)

$^1\text{H-NMR}$: 2,67-2,72 (m, 1H), 3,06-3,32 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,33-4,48 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57-7,60 (m, 5H), 7,89 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,92 (d, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$: 44,3, 49,0, 53,5, 58,9, 61,9, 70,6, 71,2, 124,7, 125,1, 125,5, 125,6, 125,8, 126,8, 126,9, 134,1, 138,3, 139,2, 140,7, 146,5, 148,8, 149,5, 150,3, 154,0, 171,1

24 9-Hydroxy-3-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-2,4-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-7-(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure

24



$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_5$
 $M = 575,63 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 13 mg, 9%

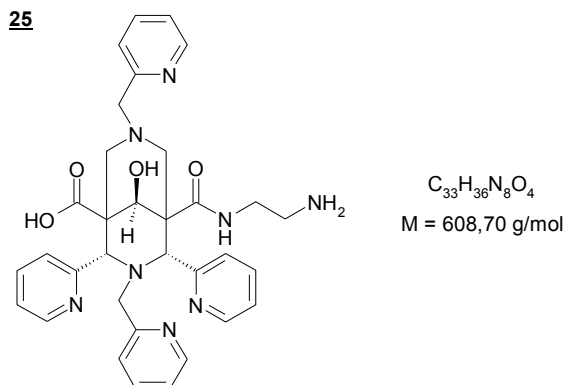
DC: $R_f = 0,54$ (System B)

HPLC: $t_R = 7,67 \text{ min}$ (System 1)

MS: pos. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 576,41

5.2.2.4 Darstellung der Verbindungen 25-30

25 5-[(2-Aminoethyl)carbamoyl]-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1-carbonsäure



Zunächst löst man 5,5 mg (9,7 μ mol) **22** und 7,4 mg (0,019 mmol) HBTU in jeweils 200 μ l wasserfreiem DMF. Anschließend werden 8,4 μ l (0,045 mmol) DIPEA und 1 μ l (6,47 μ mol) Mono-Boc-geschütztes Ethylendiamin, die vor der Zugabe zur Reaktionslösung in 250 μ l wasserfreiem DMF aufgenommen wurden, zugegeben. Man belässt das Reaktionsgemisch 4 h bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Nachfolgend wird das Produktgemisch in 10 ml $CHCl_3$ aufgenommen und mit 5 ml H_2O ausgeschüttelt. Das Produkt befindet sich in der organischen Phase und wird über die präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0,4 mg, 10%

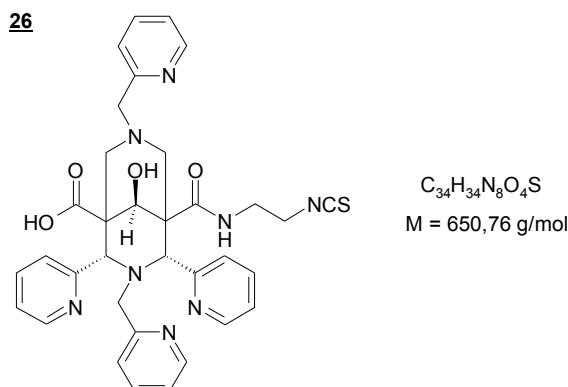
DC: R_f = 0,83 (System B)

HPLC: t_R = 9,10 min (System 2)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 609,89

1H -NMR: 2,76 (d, 2H), 2,91-2,94 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 3H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,53-3,54 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,32-4,36 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,84-7,94 (m, 3H), 8,67 (d, 1H), 8,90 (d, 1H)

26 5-[(2-Isothiocyanatoethyl)carbamoyl]-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis-(pyridin-2-yl-methyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1-carbonsäure



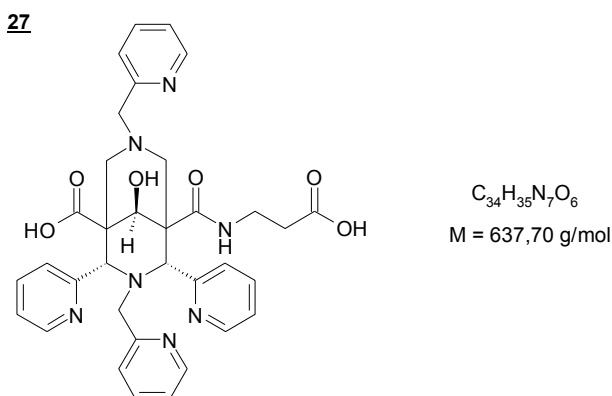
Zunächst löst man 5 mg (8,2 μ mol) **25** und 1,9 mg (8,2 μ mol) Pyridylthionocarbonat in jeweils 500 μ l wasserfreiem DMF. Nach Vereinigung der Edukte wird der pH-Wert der Lösung mit NH_3 (25% aq.) auf 8,5 eingestellt und diese 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließend extrahiert man das Reaktionsgemisch aus 10 ml $CHCl_3/H_2O$ (1:1). Die organische Phase wird abgetrennt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0,2 mg, 4%

HPLC: t_R = 12,85 min (System 2)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 651,67

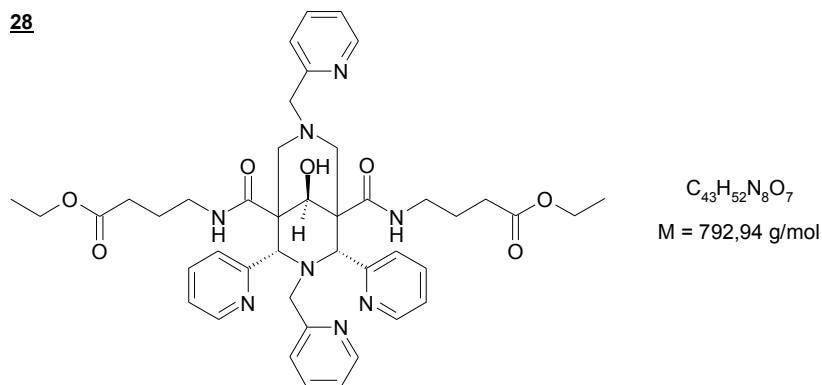
27 5-[(3-Carboxypropyl)carbamoyl]-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1-carbonsäure



10 mg (0,018 mmol) **22** in 500 μ l NMP werden mit 13,4 mg (0,035 mmol) HBTU in 350 μ l NMP und 15,2 μ l (0,082 mmol) DIPEA – gelöst in 120 μ l NMP – versetzt. Man fügt 1,2 mg (0,012 mmol) 4-Aminobuttersäure in 250 μ l NMP zu und lässt das Gemisch 4 h bei Raumtemperatur reagieren. Die Lösung wird mit 200 μ l CH_3CN verdünnt, um anschließend die Produktreinigung mittels präparativer HPLC vorzunehmen.

Ausbeute: 0,5 mg, 4%
 HPLC: $t_R = 15,12$ min (System 2)
 MS: pos. ESI: $[M+Na]^+$, m/z 651,15

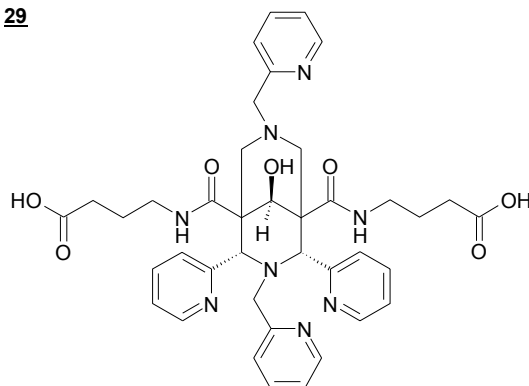
28 9-Hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-diy]bis(carbonylimino)}dibutansäurediethylester



Zur Herstellung der freien Base des 4-Aminobuttersäureethylester-HCl werden 100 mg (0,074 mmol) des Edukts in 10 ml gesättigter K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und aus 10 ml $CHCl_3$ extrahiert.

Man legt 50 mg (0,088 mmol) **22** und 66,9 mg (0,176 mmol) HBTU in jeweils 500 μ l wasserfreiem DMF vor. Danach werden 76 μ l (0,412 mmol) DIPEA – gelöst in 760 μ l wasserfreiem DMF – und 20 mg (0,154 mmol) Ethyl-4-Aminobutyrat – gelöst in 1 ml DMF – zu dem Gemisch aus **22** und HBTU gegeben und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur belassen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produktgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 10 mg, 17%
 DC: $R_f = 0,82$ (System A)
 HPLC: $t_R = 18,47$ min (System 2)
 MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 793,64
 1H -NMR: 1,19-1,23 (m, 6H), 1,77-1,84 (m, 4H), 2,32-2,35 (m, 4H), 3,06-3,23 (m, 4H), 3,59 (d, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,05-4,17 (m, 6H), 4,34 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,52-7,57 (m, 4H), 7,86-7,94 (m, 3H), 8,04 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,85 (t, 2H), 8,92 (d, 1H)
 ^{13}C -NMR: 3,9, 14,3, 24,2, 32,2, 39,5, 50,9, 52,4, 60,4, 60,9, 69,2, 70,9, 124,4, 125,0, 125,9, 126,2, 137,9, 138,2, 149,5, 150,5, 154,3, 168,3, 174,3

29 9-Hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-1,5-diyl]bis(carbonylimino)}dibutansäure**29**

$C_{39}H_{44}N_8O_7$
 $M = 736,83 \text{ g/mol}$

15 mg (0,019 mmol) **28** werden in 500 μl wasserfreiem THF vorgelegt und mit 32 mg (0,19 mmol) CsOH-Monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit 5 μl H_2O ergänzt und für 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt den pH-Wert der Lösung mit verdünnter HCl auf 6 ein, rührt 1 h bei Raumtemperatur und engt anschließend ein. Nun gibt man 30 ml EtOH zum Reaktionsgemisch, schüttelt intensiv, dekantiert die EtOH-Phase ab und entfernt das Lösungsmittel. Das Produkt **29** wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 13 mg, 90%

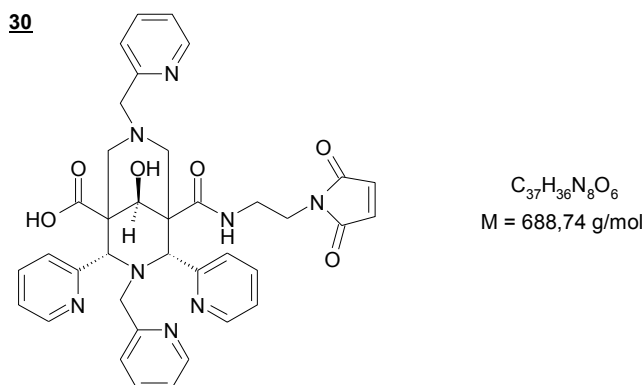
HPLC: $t_R = 13,40 \text{ min}$ (System 2)

MS: pos. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 737,44

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,40-1,72 (m, 4H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,82-3,02 (m, 4H), 3,47 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,90 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,60 (d, 2H), 8,88 (d, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 23,3, 30,9, 39,0, 49,0, 52,2, 56,1, 60,3, 69,5, 71,7, 124,7, 125,5, 126,4, 126,8, 128,0, 139,9, 140,6, 142,1, 146,4, 146,6, 147,7, 148,9, 152,1, 152,5, 169,0, 178,1

30 5-[[2-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]carbamoyl]-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1-carbonsäure



Zu einer Lösung von 10 mg (0,018 mmol) **22** in 500 μ l wasserfreiem DMF werden nacheinander 13,4 mg (0,035 mmol) HBTU in 500 μ l wasserfreiem DMF und 15,2 μ l (0,082 mmol) DIPEA – gelöst in 120 μ l wasserfreiem DMF – gegeben. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 3 mg (0,012 mmol) *N*-(2-Aminoethyl)maleinimid-TFA in 250 μ l DMF. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur und engt die rotbraune Lösung im Vakuum ein. Das Produktgemisch wird in CH_3CN/H_2O (1:4) aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 1,5 mg, 12%

DC: R_f = 0,79 (System A)

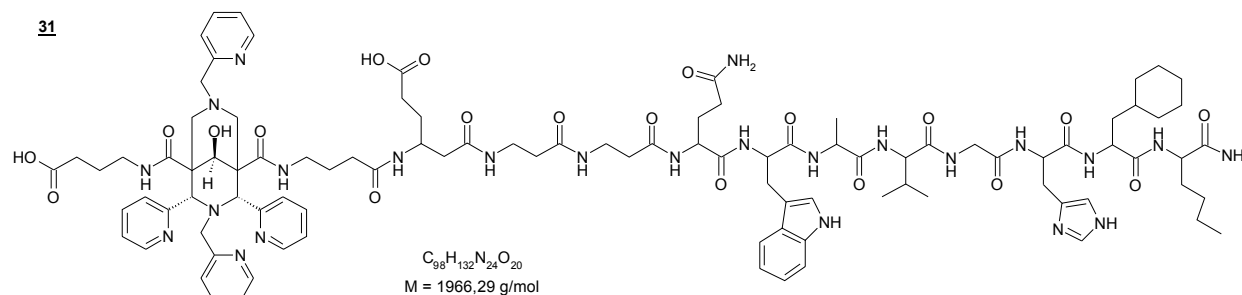
HPLC: t_R = 12,45 min (System 2)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 689,58

1H -NMR: 3,00-3,08 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 5H), 3,51-3,77 (m, 5H), 4,40-4,49 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 6H), 7,72 (d, 1H), 7,88-7,94 (m, 4H), 8,72 (d, 1H), 8,91 (d, 1H)

5.2.2.5 Darstellung der Peptidkonjugate **31-34**

31 *N*-{6-[5-(5-Carboxypentanoyl)-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-1-yl]-6-oxohexanoyl}-β-alanyl-β-alanylglutaminyltryphtophylalanylvalylglycylhistidyl-3-cyclohexylalanylnorleucinamid



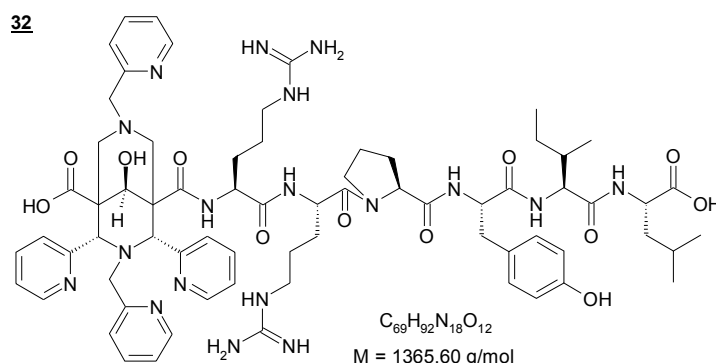
Man legt 5 mg ($6,78 \cdot 10^{-3}$ mmol) **29** und 2,6 mg ($6,78 \cdot 10^{-3}$ mmol) HATU in jeweils 300 µl wasserfreiem DMF vor und rührt das Reaktionsgemisch für 10 min bei Raumtemperatur. Anschließend erfolgt die Zugabe von 5,5 mg ($4,52 \cdot 10^{-3}$ mmol) Bombesin BBN(7-14), welches vorher in 300 µl wasserfreiem DMF aufgenommen wurde, um die Lösung für 20 min bei Raumtemperatur zu belassen. Nachfolgend werden 7 Äquivalente (4,1 mg, 0,032 mmol) DIPEA ergänzt und das Reaktionsgemisch für 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend entfernt man das Lösungsmittel am Vakuum und reinigt das Produktgemisch über präparative HPLC.

Ausbeute: 2,5 mg, 19%

HPLC: $t_R = 19,90 \text{ min}$ (System 2)

MS: pos. ESI: $[M+Na]^+$, m/z 1988,94, $[M/2+Na]^+$, m/z 994,74

32 *N*²[[5-Carboxy-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-ylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-1-yl]carbonyl]arginylarginylprolyltyrosylisoleucylleucin

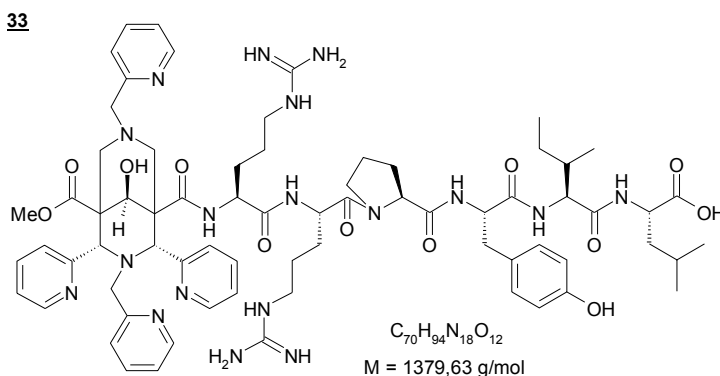


5 mg (8,8 µmol) **22** in 250 µl DMF werden mit 3,4 mg (0,015 mmol) Sulfo-NHS in 300 µl H₂O/DMF (1:1) und 3,8 mg (0,02 mmol) EDC in 200 µl wasserfreiem DMF versetzt.

Man belässt das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur und gibt anschließend 7,3 mg (8,9 μmol) des Hexapeptids NT(8-13) – in 250 μl wasserfreiem DMF – hinzu. Anschließend wird DMF im Vakuum entfernt. Die Produktreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC.

Ausbeute: 1,0 mg, 8%
HPLC: $t_R = 18,48$ min (System 2)
MS: pos. ESI: $[M+5H]^+$, m/z 1365,65

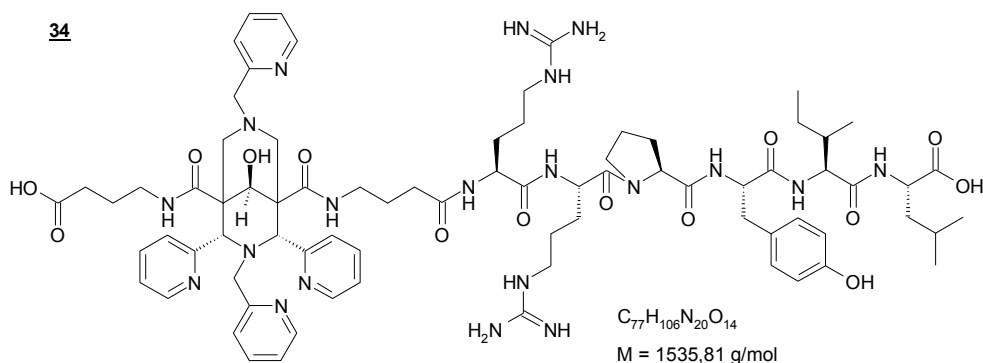
33 N^2 -{[9-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-yl-methyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-1-yl]carbonyl}arginyllarginylprolyltyrosylisoleucylleucin



5 mg (8,6 μmol) **23** in 250 μl DMF werden mit 3,3 mg (0,015 mmol) Sulfo-NHS in 300 μl H_2O /DMF (1:1) und 3,7 mg (0,019 mmol) EDC in 200 μl wasserfreiem DMF versetzt. Man belässt das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur und gibt anschließend 7,1 mg (8,6 μmol) des Hexapeptids NT(8-13) – in 250 μl wasserfreiem DMF – hinzu. Anschließend wird DMF im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 1,8 mg, 15%
HPLC: $t_R = 17,73$ min (System 2)
MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 1380,82

34 N^2 -[[5-(5-Carboxypentanoyl)-9-hydroxy-2,4-dipyridin-2-yl-3,7-bis(pyridin-2-yl-methyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-1-yl]carbonyl]arginylarginylprolyltyrosylisoleucylleucin



5 mg (6,8 μmol) **29** in 300 μl wasserfreiem DMF werden mit 2,6 mg (6,8 μmol) HATU in 300 μl wasserfreiem DMF versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 3,7 mg (4,5 μmol) NT(8-13) in 250 μl DMF. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei Raumtemperatur belassen, um nachfolgend 6 μl (0,032 mmol) DIPEA (1:10 in DMF aufgenommen) hinzuzufügen. Die Zeit bis zur vollständigen Umsetzung beträgt 5 h bei Raumtemperatur. Abschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 2,1 mg, 17%

HPLC: $t_R = 17,93 \text{ min}$ (System 2)

MS: pos. ESI: $[M+H]^+$, m/z 1536,61, $[M/2+H]^+$, m/z 768,44

5.2.2.6 Synthese und Charakterisierung der Cu^{II}-Komplex-Verbindungen

Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der Cu^{II}-Komplexe

0,169 mmol des entsprechenden Liganden werden in 2 ml MeOH erhitzt. Dazu gibt man eine heiße Lösung von 0,169 mmol Cu(NO₃)₂ in 1 ml MeOH. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und der Komplex mit Ether gefällt und abgetrennt.

Für die Charakterisierung der Cu^{II}-Komplexe mittels DC wurde das System C verwendet, wobei HPLC-Untersuchungen analog der analytischen Vorgehensweise verliefen.

Tabelle 17: Analytische Daten der Cu^{II}-Bispidin-Komplexe

Bezeichnung	Aussehen	Ausbeute [%]*	DC R _f	HPLC t _R [min]	Weiterführende Analytik
[Cu9]	dunkelblaue Kristalle	68	0,53	10,76	EA: C ₃₃ H ₃₂ N ₈ O ₁₁ Cu x 3H ₂ O ber. C: 47,51 H: 4,59 N: 13,43% gef. C: 46,99 H: 4,44 N: 13,34% MS: pos. ESI: [M+H] ⁺ , m/z 696,18 (M _[Cu11] = 695,24 g/mol)
[Cu11]	dunkelblaue Kristalle	59	0,34	8,77	
[Cu12]	blauer, kristalliner Feststoff	92	0,61	10,89	-
[Cu13]	dunkelgrüne Kristalle	26	0,46	7,57	MS: pos. ESI: [M+H] ⁺ , m/z 646,19 (M _[Cu13] = 645,18 g/mol)
[Cu16]	blaue Kristalle	25	0,76	8,57	MS: pos. ESI: [M+H] ⁺ , m/z 663,54 (M _[Cu16] = 665,21 g/mol)
[Cu18]	blaue Kristalle	22	0,53	10,25	EA: C ₃₃ H ₃₄ N ₈ O ₁₁ Cu x H ₂ O ber. C: 50,67 H: 4,38 N: 14,32% gef. C: 49,68 H: 4,61 N: 14,28%
[Cu22]	dunkelblaue Kristalle	19	0,83	9,73	MS: neg. ESI: [M-H] ⁻ , m/z 629,41 (M _[Cu22] = 630,16 g/mol)

* Die Ausbeuten beziehen sich auf die Isolierung kristalliner Substanzen.

5.2.2.7 Untersuchungen zur Radiomarkierung mit ^{64/67}Cu

Synthese der radioaktiven Cu^{II}-Komplexe [^{64/67}Cu-Ligand]

Zunächst versetzt man ^{64/67}CuCl₂ (10-25 MBq) mit einem 10fachen Überschuss an 0,1 M NH₄OAc-Lösung. Nun werden 200 µl der Ligandenlösung (10⁻⁴ M in CH₃CN/H₂O 1:1) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min bei Raumtemperatur belassen (evtl. geschüttelt). Die radiochemische Reinheit (> 99%) wird mittels HPLC (System 1) und DC (System D) bestimmt.

Synthese der radioaktiven $^{64/67}\text{Cu}$ -Biokonjugate

0,5 mg des entsprechenden Konjugats werden in 100 μl $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) oder gegebenenfalls 100 μl $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1) gelöst und zu einer $^{64}\text{CuCl}_2\text{-NH}_4\text{OAc}$ -Lösung (20-50 MBq) gegeben. Anschließend inkubiert man diese Lösung bei 37°C für 30 min. Die Reinigung der radioaktiven Konjugate erfolgt mittels semipräparativer HPLC (System 3, radiochemische Reinheit $\geq 95\%$) oder RP-18-Kartuschentrennung.

Challenge Versuche mit Cyclam

Eine Lösung von 10 MBq $^{64}\text{CuCl}_2$ in 0,1 M NH_4OAc -Puffer wird mit 500 μg des entsprechenden Liganden – gelöst in 100 μl $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) – versetzt. Die vollständige Komplexierung wird nach 15 min mittels DC (System D) überprüft. Anschließend gibt man 40 mg Cyclam, in 1 ml $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ gelöst (100facher Überschuss), zu und belässt die Lösung für 24 h über Nacht bei Raumtemperatur. Der Grad an Demetallierung wird mittels HPLC (System 1) und DC (System D) überprüft.

SOD-Challenge-Experimente

10 μg des jeweiligen Liganden werden in 100 μl $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ gelöst und mit 10 MBq (50 μl) $^{64}\text{CuCl}_2$ versetzt. Die vollständige Komplexierung wird nach 15 min mittels DC (System D) überprüft. Anschließend entfernt man überschüssiges CH_3CN aus der Lösung und fügt 1,35 mg SOD (aus Rinderleber) in 200 μl 0,9 M NaCl -Lösung zu der vorbereiteten Komplexlösung. Der Grad an Umkomplexierung wird mittels HPLC (System 1) und DC (System D) der entsprechenden Aliquote überprüft.

LogD-Bestimmungen

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in 50 μl H_2O ($c_0 = 10^{-3}$ M) gelöst und zu einem Gemisch, welches aus 390 μl HEPES/NaOH-Puffer (0,05 M, $\text{pH} = 7,2, 7,4, 7,6$), 10 μl $^{64}\text{CuCl}_2$ -Lösung in 0,1 M NH_4OAc und 50 μl 10^{-4} M $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ in H_2O besteht, gegeben. Die Verteilungsexperimente im 1-Octanol/Puffer-System wurden bei $25 \pm 1^\circ\text{C}$ in Polypropylen-Mikroreaktionsgefäßen (2 cm^3) in einer Überkopfschüttelapparatur REAX2 der Firma HEIDOLPH durchgeführt. Das Verhältnis beider Phasen betrug $V_{(1\text{-octanol})}:V_{(aq)}$ 1:1 (0,5 cm^3 pro Phase). Nach 30-minütigem Schütteln wurden alle Proben zentrifugiert, die Phasen voneinander getrennt und die Metallkonzentration des Radionuklids ^{64}Cu radiometrisch bestimmt. Zur Messung der γ -Strahlung wurde ein NaI(Tl)-Szintillationsmessplatz 1480 Wizard 3'' (PERKIN ELMER) eingesetzt.

In-vitro-Stabilitäten

Man löst 500 µg des Liganden in 50 µl CH₃CN/H₂O (1:1) und gibt 15-20 MBq ⁶⁴CuCl₂ hinzu. Nach vollständiger Komplexierung (DC-Kontrolle eines Aliquots mittels System D) ergänzt man 250 µl Phosphat-Puffer (pH = 7,4) und 250 µl Rattenplasma und inkubiert die Lösung für 2 h bei 37°C. Für die Fällung von Plasmaproteinen werden nun 500 µl kalter EtOH hinzugegeben und der Überstand zweimal zentrifugiert. Die Radioaktivität des verbleibenden Rückstands als auch die der abgetrennten Fraktionen werden radiometrisch vermessen. Die ethanolische Lösung wird unter N₂-Strom getrocknet und in 100 µl CH₃CN/H₂O (4:1 + 0,1% TFA) erneut aufgenommen. Der Rückstand wird filtriert und das radioaktive Aliquot mittels HPLC (System 2) untersucht. Diese Prozedur wiederholt man mit einer weiteren Probe nach 24 h.

Bioverteilungsstudien in Ratten

Bioverteilungsstudien der entsprechenden Komplexe der Liganden und Biokonjugate wurden an männlichen Wistar-Ratten (Alter: 7-9 Wochen, Gewicht: 227 ± 10 g) durchgeführt. Die radiomarkierten Verbindungen (5-20 MBq) wurden vier anästhesierten Tieren intravenös in die Schwanzvene injiziert, jeweils in 0,5 ml 0,9 M NaCl-Lösung (Elektrolytlösung E-153, Serumwerk Bernburg, Deutschland) mit einem Zusatz von 0,05% Tween-80. Die Tiere wurden 5 und 60 min nach Injektion eingeschläfert. Blut und Organe wurden isoliert, gewogen und in einem Wallac WIZARD Automatic Gamma Counter (*PERKIN ELMER*) vermessen. Die gemessenen Beträge der Radioaktivität der Gewebeproben wurden zerfallskorrigiert und durch den Vergleich der Gewebezählraten mit den Zählraten der Aliquote des injizierten Tracers, welcher zur selben Zeit in einem Gamma-Counter vermessen wurde, kalibriert. Die aufgenommene Radioaktivität ausgewählter Gewebe und Organe wurde als standardisierter Aufnahmewert (SUV) angegeben.

Kleintier-PET-Aufnahmen

Die generelle Anästhesie der Ratten wurde durch Inhalation von Desfluran 9% (v/v) (Suprane®, *BAXTER*, Deutschland) in 40% O₂/Luft (Gasfluss: 1 l/min) induziert und mit 6% Desfluran konstant gehalten. Es wurde ein Katheter in die rechte Halsschlagader platziert und das zu untersuchende Präparat (10-50 MBq) in einem Volumen von 0,5 ml in die Schwanzvene injiziert. PET-Aufnahmen wurden über einen Zeitraum von 60 min mit einem microPET® P4 Scanner (*SIEMENS CTI Molecular Imaging Inc. Knoxville*) aufgezeichnet. Die Erfassung der Daten wurde in einem 3D-List-Modus durchgeführt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Dutreix, J.; Dutreix, A. Henri Bequerel (1852-1908). *Med. Phys.* **22** (1995) 1869-1875.
- [2] Wróblewski, A. K. The first three years of Radioactivity the consequences of the discoveries of Polonium and Radium. *Acta Phys. Pol. B* **30** (1999) 1179-1196.
- [3] Staiger, C. Zur Geschichte der Radiopharmazie. *Pharm. Unserer Zeit* **34** (2005) 454-459.
- [4] Vértes, A. George Hevesy. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **271** (2007) 19-26.
- [5] Guendisch, D. Radiodiagnostika für periphere Organerkrankungen. *Pharm. Unserer Zeit* **34** (2005) 484-489.
- [6] Juran, S. Synthese und Charakterisierung von Kupferkomplexen mit Bispidin-Liganden. *Diplomarbeit, Fachhochschule Lausitz* (2004).
- [7] Machulla, H.-J. PET-Diagnostika in der Onkologie. *Pharm. Unserer Zeit* **6** (2005) 490-497.
- [8] Volkert, W. A.; Hoffmann, T. J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.* **99** (1999) 2269-2292.
- [9] Schmaljohann, J.; Biersack, H.-J.; Guhlke, S. Radiotherapeutika. *Pharm. Unserer Zeit* **34** (2005) 498-504.
- [10] Larson, S. M.; Krenning, E. P. A Pragmatic Perspective on Molecular Targeted Radionuclide Therapy. *J. Nucl. Med.* **46** (2005) 1S-3S.
- [11] Kassiss, A. I.; Adelstein, S. J. Radiobiologic Principles in Radionuclide Therapy. *J. Nucl. Med.* **46** (2005) 4S-12S.
- [12] Delaloye, A. B. The Role of Nuclear Medicine in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Leukemia & Lymphoma* **44** (2003) S29-S36.
- [13] Forrer, F.; Waldherr, C.; Maecke, H. R.; Mueller-Brand, J. Targeted radionuclide therapy with Y-90-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* **26** (2006) 703-707.
- [14] Delgado, R.; Felix, V.; Lima, L. M. P.; Price, D. W. Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data. *Dalton Trans.* (2007) 2734-2745.
- [15] Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. Copper Chelation Chemistry and its Role in Copper Radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* **13** (2007) 3-16.
- [16] Jahn, H. A.; Teller, E. Stability of polyatomic molecules in degenerate electronic states. I. Orbital degeneracy. *Proc. Royal Soc. London A* **161** (1937) 220-235.
- [17] Lippard, S. J.; Berg, J. M. Bioanorganische Chemie, Heidelberg, Berlin, Oxford (1995).
- [18] Lewis, J. S.; Welch, M. J. Copper Chemistry Related to Radiopharmaceutical Production in: Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine, Vol. 6 (Eds., Nicolini, M.; Mazzi, U.) SGE Editoriali Italy, Padova (2002) 23-33.
- [19] Anderson, C. J.; Green, M. A.; Fujibayashi, Y. Chemistry Of Copper Radionuclides And Radiopharmaceutical Products in: Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications (Eds., Welch, M. J.; Redvanly, C. S.) J. Wiley & Sons, Chichester (2003) 400-422.
- [20] Smith, S. V. Molecular imaging with copper-64. *J. Inorg. Biochem.* **98** (2004) 1874-1901.
- [21] Sun, X.; Anderson, C. J. Production and Applications of Copper-64 Radiopharmaceuticals. *Methods Enzymol.* **386** (2004) 237-261.
- [22] Walshe, J. M. History of Wilson's Disease. *Movement Disorders* **21** (2006) 142-147.
- [23] Blower, P. J.; Lewis, J. S.; Zweit, J. Copper Radionuclides and Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *Nucl. Med. Biol.* **23** (1996) 957-980.
- [24] Makkonen-Craig, S. ⁶⁴Cu-Production, Ligands and biomedical Applications. *Dissertation, University of Helsinki* (2006).
- [25] Henniger, J. AG-Strahlenphysik, Unveröffentlichte Ergebnisse, TU-Dresden.
- [26] Lewis, J. S.; Laforest, R.; Buettner, T. L.; Song, S.-K.; Fujibayashi, Y.; Connett, J. M.; Welch, M. J. Copper-64-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98** (2001) 1206-1211.
- [27] Yuan, H.; Schroeder, T.; Bowsher, J. E.; Hedlund, L. W.; Wong, T.; Dewhirst, M. W. Intertumoral Differences in Hypoxia Selectivity of the PET Imaging Agent ⁶⁴Cu(II)-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone). *J. Nucl. Med.* **47** (2006) 898-998.
- [28] Parker, D. Imaging and Targeting in: Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 10 (Eds., Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. P.; Voegtle, F.; Lehn, J.-M.) Pergamon, (1996).

- [29] Lewis, J. S.; Sharp, T. L.; Laforest, R.; Fujibayashi, Y.; Welch, M. J. Tumor Uptake of Copper-Diacetyl-Bis(*N*¹-Methylthiosemicarbazone): Effect of Changes in Tissue Oxygenation. *J. Nucl. Med.* **42** (2000) 655-661.
- [30] Dearling, J. L. J.; Lewis, J. S.; Mullen, G. E. D.; Rae, M. T.; Zweit, J.; Blower, P. J. Design of hypoxia-targeting radiopharmaceuticals: selective uptake of copper-64 complexes in hypoxic cells in vitro. *Eur. J. Nucl. Med.* **25** (1998) 788-792.
- [31] Kim, J.; Myerson, R.; Bigott, H.; Herrero, P.; Sharp, T.; Lewis, J. S.; Welch, M. J. Quantitative analysis of Cu-64-ATSM kinetics in an animal tumor model. *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 212P-213P.
- [32] Ballinger, J. R. Imaging Hypoxia in Tumors. *Semin. Nucl. Med.* **31** (2001) 321-329.
- [33] Våvere, A. L.; Lewis, J. S. Cu-ATSM: A radiopharmaceutical for the PET imaging of hypoxia. *Dalton Trans.* (2007) 4893-4902.
- [34] Lever, S. Z.; Lydon, J. D.; Cutler, C. S.; Jurisson, S. S. Radioactive Metals in Imaging and Therapy in: Comprehensive Coordination Chemistry II: *From Biology to Nanotechnology*, Vol. 9 (Eds., McCleverty, J. A.; Meyer, J.) Elsevier Pergamon, Amsterdam-Boston-Heidelberg-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo (2004) 883-911.
- [35] Sun, X.; Wuest, M.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Reed, D. P.; Boswell, C. A.; Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Welch, M. J.; Anderson, C. J. Radiolabeling and In Vivo Behaviour of Copper-64-Labeled Cross-Bridged Cyclam Ligands. *J. Med. Chem.* **45** (2002) 469-477.
- [36] Jones-Wilson, T. M.; Deal, K. A.; Anderson, C. J.; McCarthy, D. W.; Kovacs, Z.; Motekaitis, R. J.; Sherry, A. D.; Martell, A. E.; Welch, M. J. The In Vivo Behavior of Copper-64-Labeled Azamacrocyclic Complexes. *Nucl. Med. Biol.* **25** (1998) 523-530.
- [37] Wang, Z.; Willett, R. D.; Molnar, S.; Brewer, K. J. Monoclinic form of [Cu(C₁₀H₂₄N₄)]CuCl₄. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **52** (1996) 581-583.
- [38] Bass, L. A.; Wang, M.; Welch, M. J.; Anderson, C. J. In vivo Transchelation of Copper-64 from TETA-Octreotide to Superoxide Dismutase in Rat Liver. *Bioconjugate Chem.* **11** (2000) 527-532.
- [39] Parker, D. Tumour Targeting with Radiolabelled Macrocyclic-Antibody Conjugates. *Chem. Soc. Rev.* **19** (1990) 271-291.
- [40] Delgado, R.; Frausto Da Silva, J. J. R. Metal Complexes of Cyclic Tetra-Azetate-Acetic Acids. *Talanta* **29** (1982) 815-822.
- [41] Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Hill, D. C.; Reed, D. P.; Rogers, M. E.; Condon, J. S.; Fagan, M. A.; Calabrese, J. C.; Lam, K.-C.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L. Synthesis and Characterization of Cross-Bridged Cyclams and Pendant-Armed Derivatives and Structural Studies of Their Copper(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 10561-10572.
- [42] Woodin, K. S.; Heroux, K. J.; Boswell, C. A.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Niu, W.; Tomellini, S. A.; Anderson, C. J.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. Kinetic Inertness and Electrochemical Behaviour of Copper(II) Tetraazamacrocyclic Complexes: Possible Implications for in Vivo Stability. *Eur. J. Inorg. Chem.* **23** (2005) 4829-4833.
- [43] Boswell, C. A.; McCabe, P. H.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Anderson, C. J. Optimization of labeling and metabolite analysis of copper-64-labeled azamacrocyclic chelators by radio-LC-MS. *Nucl. Med. Biol.* **32** (2005) 29-38.
- [44] Boswell, C. A.; Sun, X.; Niu, W.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Rheingold, A. L.; Anderson, C. J. Comparative in Vivo Stability of Copper-64-Labeled Cross-Bridged and Conventional Tetraazamacrocyclic Complexes. *J. Med. Chem.* **47** (2004) 1465-1474.
- [45] Heroux, K. J.; Woodin, K. S.; Tranchemontagne, D. J.; Widger, P. C. B.; Southwick, E.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Tomellini, S. A.; Wadas, T. J.; Anderson, C. J.; Kassel, S.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L. The long and short of it: the influence of *N*-carboxyethyl versus *N*-carboxymethyl pendant arms on *in vitro* and *in vivo* behaviour of copper complexes of cross-bridged tetraamine macrocycles. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2007) 2150-2162.
- [46] Chong, H.-S.; Torti, F. M.; Torti, S. V.; Brechbiel, M. W. Synthesis of 1,3,5-*cis,cis*-Triaminocyclohexane *N*-Pyridyl Derivatives as Potential Antitumor Agents. *J. Org. Chem.* **67** (2002) 8072-8078.
- [47] Ma, D.; Lu, F.; Overstreet, T.; Milenic, D. E.; Brechbiel, M. W. Novel chelating agents for potential clinical applications of copper. *Nucl. Med. Biol.* **29** (2002) 91-105.
- [48] Park, G.; Dadachova, E.; Przyborowska, A.; Lai, S.-j.; Ma, D.; Broker, G.; Rogers, R. D.; Planalp, R. P.; Brechbiel, M. W. Synthesis of novel 1,3,5-*cis,cis*-triaminocyclohexane ligand based Cu(II) complexes as potential radiopharmaceuticals and correlation of structure and serum stability. *Polyhedron* **20** (2001) 3155-3163.

- [49] Weiner, R. E.; Thakur, M. L. Radiolabeled Peptides in the Diagnosis and Therapy of Oncological Diseases. *Appl. Radiat. Isot.* **57** (2002) 749-763.
- [50] Thakur, M. L.; Kolan, H. R.; Rifat, S.; Li, J.; Rux, A.; John, E.; Halmos, G.; Schally, A. V. Vapreotide labeled with Tc-99m for imaging tumors: Preparation and preliminary evaluation. *Int. J. Oncol.* **9** (1996) 445-451.
- [51] Weiner, R. E.; Thakur, M. L. Radiolabeled Peptides in Oncology. *Biodrugs* **19** (2005) 145-163.
- [52] Chen, X.; Liu, S.; Hou, Y. P.; Tohme, M.; Park, R.; Bading, J. R.; Conti, P. S. MicroPET Imaging of Breast Cancer Alpha_vIntegrin Expression with ⁶⁴Cu-Labeled Dimeric RGD Peptides. *Mol. Imaging Biol.* **6** (2004) 350-359.
- [53] Chen, X.; Park, R.; Tohme, M.; Shahinian, A. H.; Bading, J. R.; Conti, P. S. MicroPET and Autoradiographic Imaging of Breast Cancer Alpha_vIntegrin Expression Using ¹⁸F- and ⁶⁴Cu-Labeled RGD Peptide. *Bioconjugate Chem.* **15** (2004) 41-49.
- [54] Haubner, R.; Bruchertseifer, F.; Bock, M.; Kessler, H.; Schwaiger, M.; Wester, H. J. Synthesis and Biological Evaluation of a ^{99m}Tc-labelled Cyclic RGD Peptide for Imaging the Alpha_vBeta₃Expression. *J. Nucl. Med.* **43** (2004) 26-32.
- [55] Haubner, R.; Sulyok, G.; Weber, W.; Linke, W.; Bodenstein, C.; Wester, H. J.; Kessler, H.; Schwaiger, M. Synthesis and first in vivo Evaluation of [¹²³I]Aza-RGD-1: A Radiolabeled RGD-Mimetic for the noninvasive Determination of Alpha_vBeta₃Integrin Expression. *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 1175.
- [56] Haubner, R.; Wester, H. J.; Weber, W. A.; Mang, C.; Ziegler, S. I.; Goodman, S. L.; Senekowitsch-Schmidtke, R.; Kessler, H.; Schwaiger, M. Noninvasive Imaging of Alpha_vBeta₃Integrin Expression using ¹⁸F-labeled RGD-containing Glycopeptide and Positron Emission Tomography. *Cancer Res.* **61** (2001) 1781-1785.
- [57] Wu, Y.; Zhang, X.; Xiong, Y.; Cheng, Z.; Fisher, D. R.; Liu, S.; Gambhir, S. S.; Chen, X. microPET Imaging of Glioma Integrin Alpha_vBeta₃ Expression Using ⁶⁴Cu-labeled Tetrameric RGD Peptide. *J. Nucl. Med.* **46** (2005) 1707-1718.
- [58] Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M. Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J. Clin.* **56** (2006) 226-243.
- [59] Garrison, J. C.; Rold, T.-L.; Sieckman, G. L.; Figueroa, S. D.; Volkert, W. A.; Jurisson, S. S.; Hoffman, T. J. In Vivo Evaluation and Small-Animal PET/CT of a Prostate Cancer Mouse Model Using ⁶⁴Cu Bombesin Analogs: Side-by-Side Comparison of the CB-TE2A and DOTA Chelation Systems. *J. Nucl. Med.* **48** (2007) 1327-1337.
- [60] Rogers, B. E.; Bigott, H. M.; McCarthy, D. W.; Manna, D. D.; Kim, J.; Sharp, T.; Welch, M. J. MicroPET Imaging of a Gastrin-Releasing Peptide Receptor-Positive Tumor in a Mouse Model of Human Prostate Cancer using a ⁶⁴Cu-labeled Bombesin Analogue. *Bioconjugate Chem.* **14** (2003) 756-763.
- [61] Parry, J. J.; Kelly, T. S.; Andrews, R.; Rogers, B. E. In Vitro and in Vivo Evaluation of ⁶⁴Cu-labeled DOTA-Linker-Bombesin(7-14) Analogues Containing Different Amino Acid Linker Moities. *Bioconjugate Chem.* **18** (2007) 1110-1117.
- [62] Parry, J. J.; Andrews, R.; Rogers, B. E. MicroPET imaging of breast cancer using radiolabeled bombesin analogs targeting the gastrin-releasing peptide receptor. *Breast Cancer Res. Treat.* **101** (2007) 175-183.
- [63] Biddlecombe, G. B.; Rogers, B. E.; de Visser, M.; Parry, J. J.; de Jong, M.; Erion, J. L.; Lewis, J. S. Molecular Imaging of Gastrin-Releasing Peptide Receptor-positive Tumors in Mice using ⁶⁴Cu- and ⁸⁶Y-DOTA-(Pro¹,Tyr⁴)-Bombesin(1-14). *Bioconjugate Chem.* **18** (2007) 724-730.
- [64] Goldenberg, D. M. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 693-713.
- [65] O'Donnell, R. T.; DeNardo, G. L.; Kukis, D. L.; Lamborn, K. R.; Shen, S.; Yuan, A.; Goldstein, D. S.; Carr, C. E.; Mirick, G. R.; DeNardo, S. J. A Clinical Trial of Radioimmunotherapy with ⁶⁷Cu-2IT-BAT-Lym-1 for Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 2014-2020.
- [66] Novak-Hofer, I.; Schubiger, P. A. Copper-67 as a therapeutic nuclide for radioimmunotherapy. *Eur. J. Nucl. Med.* **29** (2002) 821-830.
- [67] DeNardo, G. L.; DeNardo, S. J.; Kukis, D. L.; O'Donnell, R. T.; Shen, S.; Goldstein, D. S.; Kroger, L. A.; Salako, Q.; DeNardo, D. A.; Mirick, G. R.; Mausner, L. F.; Srivastava, S. C.; Meares, C. F. Maximum tolerated dose of Cu-67-2IT-BAT-LYM-1 for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: A pilot study. *Anticancer Res.* **18** (1998) 2779-2788.
- [68] DeNardo, S. J.; DeNardo, G. L.; Kukis, D. L.; Shen, S.; Kroger, L. A.; DeNardo, D. A.; Goldstein, D. S.; Mirick, G. R.; Salako, Q.; Mausner, L. F.; Srivastava, S. C.; Meares, C. F.

- ⁶⁷Cu-2IT-BAT-Lym-1 Pharmacokinetics, Radiation, Dosimetry, Toxicity and Tumor Regression in Patients with Lymphoma. *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 302-310.
- [69] DeNardo, G. L.; Kukis, D. L.; Shen, S.; DeNardo, D. A.; Meares, C. F.; DeNardo, S. J. ⁶⁷Cu-versus ¹³¹I-Labeled Lym-1 antibody: Comparative Pharmacokinetics and Dosimetry in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin. Cancer Res.* **5** (1999) 533-541.
- [70] Delaloye, A. B.; Delaloye, B.; Buchegger, F.; Vogel, C. A.; Gillet, M.; Mach, J. P.; Smith, A.; Schubiger, P. A. Comparison of Copper-67- and Iodine-125-Labeled anti-CEA Monoclonal Antibody Biodistribution in Patients with Colorectal Tumors. *J. Nucl. Med.* **38** (1997) 847-853.
- [71] Hughes, O. D. M.; Bishop, M. C.; Perkins, A. C.; Wastie, M. L.; Denton, G.; Price, M. R.; Frier, M.; Denley, H.; Rutherford, R.; Schubiger, P. A. Targeting Superficial Bladder Cancer by the Intravesical Administration of Copper-67-Labeled Anti-MUC1 Mucin Monoclonal Antibody C595. *J. Clin. Oncol.* **18** (2000) 363-370.
- [72] Hughes, O. D. M.; Bishop, M.; Perkins, A.; Frier, M.; Price, M. R.; Denton, G.; Smith, A.; Rutherford, R.; Schubiger, P. A. Preclinical evaluation of copper-67 labelled anti-MUC1 mucin antibody C595 for therapeutic use in bladder cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* **24** (1997) 439-444.
- [73] DeNardo, S. J. Radioimmunodetection and Therapy of Breast Cancer. *Semin. Nucl. Med.* **35** (2005) 143-151.
- [74] Toom, L. Bispidine derivatives - Synthesis and Interactions with Lewis Acids. *Dissertation, University of Uppsala* (2006).
- [75] Lopez de Laorden, C. Synthesis and Properties of Transition Metal Complexes of new 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives. *Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg* (2006).
- [76] Comba, P.; Kerscher, M.; Schiek, W. Bispidine Coordination Chemistry in: Progress in Inorganic Chemistry, Vol. 55 (Ed., Karlin, K. D.) John Wiley and Sons, (2007) 613-704.
- [77] Hoppe, D.; Hense, T. Enantioselective synthesis with lithium/(-)-sparteine carbanion pairs. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **36** (1997) 2282-2316.
- [78] Spieler, J. Synthese chiraler Liganden mit [3.3.0]- und [3.3.1]-bicyclischem Grundgerüst und ihre Anwendung in der enantioselektiven Übergangsmetall-Katalyse. *Dissertation, Universität Dortmund* (2000).
- [79] Kerscher, M. Synthese und Eigenschaften neuer 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate und ihrer Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Koordinationsverbindungen. *Dissertation Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg* (2003).
- [80] Hosken, G. D.; Hancock, R. D. Very Strong and Selective Complexation of Small Metal Ions by a Highly Preorganised Open-chain Bispidine-based Ligand. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 1363-1364.
- [81] Hancock, R. D.; Martell, A. E. Ligand Design for Selective Complexation of Metal-Ions in Aqueous-Solution. *Chem. Rev.* **89** (1989) 1875-1914.
- [82] Born, K.; Comba, P.; Ferrari, R.; Lawrance, G. A.; Wadepohl, H. Stability Constants: A New Twist in Transition Metal Bispidine Chemistry. *Inorg. Chem.* **46** (2007) 458-464.
- [83] Mannich, C.; Mohs, P. Über Derivate eines aus zwei Piperidinringen kondensierten bicyclischen Systems. *Chem. Ber.* **B63** (1963) 608-612.
- [84] Projahn, H. Synthese, Stereochemie und pharmakologische Charakterisierung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivaten als selektive κ -Antagonisten. *Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg* (2005).
- [85] Brandt, W.; Drosihn, S.; Haurand, M.; Holzgrave, U.; Nachtsheim, C. Search for the Pharmacophore in κ -agonistic Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-diester and Arylacetamides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **329** (1996) 311-323.
- [86] Holzgrave, U.; Erciyas, E. Synthese und Stereochemie potentiell stark analgetischer 2,4-m-diarylsubstituierter 3,7,-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-diester. *Arch. Pharm.* **325** (1992) 657-663.
- [87] Benyhe, S.; Marki, A.; Nachtsheim, C.; Holzgrave, U.; Borsodi, A. κ -Receptor selective Binding of Opioid Ligands with a heterocyclic Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one Structure. *Acta Biol. Hung.* **54** (2003) 147-155.
- [88] Holzgrave, U.; Brandt, W. Mechanism of Action of the Diazabicyclononanone-type κ -Agonists. *J. Med. Chem.* **46** (2003) 1383-1389.
- [89] Holzgrave-Ashauer, U. Konformations- und Konfigurationsisomere substituierter 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one. *Z. Naturforsch.* **43b** (1988) 873-877.
- [90] Kuhl, U.; Engelberger, W.; Haurand, M.; Holzgrave, U. Diazabicyclo[3.3.1]nonanone-type Ligands for the Opioid-Receptors. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333** (2000) 226-230.

- [91] Kuhl, U.; von Korff, M.; Baumann, K.; Burschka, C.; Holzgrabe, U. Stereochemical behaviour of κ -agonistic 2,4-dipyridin-2-yl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanones - influence of the substituent in position N3. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2001) 2037-2042.
- [92] Samhammer, A.; Holzgrabe, U.; Haller, R. Reduktionen an 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-onen und 1,3-Diazaadamantan-6-onen. *Arch. Pharm.* **322** (1989) 545-550.
- [93] Siener, T.; Holzgrabe, U.; Drosihn, S.; Brandt, W. Conformational and configurational behaviour of κ -agonistic 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones - synthesis, nuclear magnetic resonance studies and semiempirical PM3 calculations. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 1827-1834.
- [94] Boerzel, H.; Comba, P.; Hagen, K. S.; Lampeka, Y. D.; Lienke, A.; Linti, G.; Merz, M.; Pritzkow, H.; Tsybmal, L. V. Iron coordination chemistry with tetra-, penta- and hexadentate bispidine-type-ligands. *Inorg. Chim. Acta* (2002) 407-419.
- [95] Hosken, G. D.; Allan, C. C.; Boeyens, J. C. A.; Hancock, R. D. Structure of the Copper(II) Complex of a Highly Preorganised Tetradentate Ligand based on Bispidine (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1995) 3705-3708.
- [96] Boerzel, H.; Comba, P.; Hagen, K. S.; Katsichtis, C.; Pritzkow, H. A Copper(I) Oxygenation Precursor in the Entatic State: Two Isomers of a Copper(I) Compound of a Rigid Tetradentate Ligand. *Chem. Eur. J.* **6** (2000) 914-919.
- [97] Bukowski, M. R.; Comba, P.; Limberg, C.; Merz, M.; Que, L. J.; Wistuba, T. Bispidin-Ligandeneffekte in der Eisen-Wasserstoffperoxid-Chemie. *Angew. Chem.* **116** (2004) 1303-1307.
- [98] Comba, P.; Kerscher, M.; Merz, M.; Müller, V.; Pritzkow, H.; Remenyi, R.; Schiek, W.; Xiong, Y. Structural Variation in Transition-Metal Bispidine Compounds. *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 5750-5760.
- [99] Comba, P.; Lienke, A. Bispidine Copper(II) Compounds: Effects of the Rigid Ligand Backbone. *Inorg. Chem.* **40** (2001) 5206-5209.
- [100] Comba, P.; Nuber, B.; Ramlow, A. The design of a new type of very rigid tetradentate ligand. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1997) 347-352.
- [101] Comba, P.; Pritzkow, H.; Schiek, W. Ein stark präorganisierter Tetraazamakrocyclus mit zwei Bispidineinheiten und sein ungewöhnlicher Kupfer(II)-Komplex. *Angew. Chem.* **113** (2001) 2556-2559.
- [102] Comba, P.; Merz, M.; Pritzkow, H. Catalytic Aziridination of Styrene with Copper Complexes of Substituted 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanones. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 1711-1718.
- [103] Gallagher, D. J.; Wu, S.; Nikolic, N. A.; Beak, P. Chiral organolithium complexes: The effect of ligand structure on the enantioselective deprotonation of boc-pyrrolidine. *J. Org. Chem.* **61** (1996) 5190.
- [104] Boerzel, H.; Comba, P.; Hage, R.; Kerscher, M.; Lienke, A.; Merz, M. Patent: WO0248301 A1 (2002-06-20); Patent US 2002/014900 (2002-10-17). (2002).
- [105] Douglass, J. E.; Ratliff, T. B. The Synthesis of Some 3,7-Dialkyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes and a Study of Their Conformations. *J. Org. Chem.* **33** (1968) 355-360.
- [106] Boerzel, H.; Comba, P.; Hagen, K. S.; Kerscher, M.; Pritzkow, H.; Schatz, M.; Schindler, S.; Walter, O. Copper-Bispidine Coordination Chemistry: Syntheses, Structures, Solution Properties, and Oxygenation Reactivity. *Inorg. Chem.* **41** (2002) 5440-5452.
- [107] Appleton, R. A.; Egan, S. C.; G., D. H.; Evans, J. M.; Graham, S. H.; Dixon, J. R. Studies on Bicyclononanes. Part III. Chair-Boat Equilibria in Bicyclo[3,3,1]nonanes. *J. Chem. Soc. (C)* (1968) 1110-1115.
- [108] Bleiholder, C.; Boerzel, H.; Comba, P.; Ferrari, R.; Heydt, M.; Kerscher, M.; Kuwata, S.; Laurenczy, G.; Lawrance, G. A.; Lienke, A.; Martin, B.; Merz, M.; Nuber, B.; Pritzkow, H. Coordination Chemistry of a New Rigid, Hexadentate Bispidine-Based Bis(amine)tetrakis(pyridine) Ligand. *Inorg. Chem.* **44** (2005) 8145-8155.
- [109] Comba, P.; Kerscher, M. Structure correlation in bispidine coordination compounds - isomerism and tuneable reactivity. *Crystal Engineering* **6** (2003) 197-211.
- [110] Comba, P.; de Laorden, C. L.; Pritzkow, H. Tuning the Properties of Copper(II) Complexes with Tetra- and Pentadentate Bispidine (=3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane) Ligands. *Helv. Chim. Acta* **88** (2005) 647-664.
- [111] Boerzel, H.; Comba, P.; Katsichtis, C.; Kiefer, W.; Lienke, A.; Nagel, V.; Pritzkow, H. Stabilization of Copper Dioxigen Compounds: Design, Synthesis, and Characterization. *Chem. Eur. J.* **5** (1999) 1716-1721.
- [112] Comba, P.; Jurisic, P.; Lampeka, Y. D.; Peters, A.; Prihod'ko, A.; Pritzkow, H. Axial Bonds in Copper(II) Compounds. *Inorg. Chim. Acta* **324** (2001) 99-107.

- [113] Comba, P.; Kanellakopulos, B.; Katsichtis, C.; Lienke, A.; Pritzkow, H.; Rominger, F. Synthesis and characterisation of manganese(II) compounds with tetradentate ligands based on the bispidine backbone. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 3997-4001.
- [114] Comba, P.; Katsichtis, C.; Nuber, B.; Pritzkow, H. Solid-State and Solution Structural Properties of Copper(I) Compounds with Bidentate Phosphane Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* (1999) 777-783.
- [115] Comba, P.; Kerscher, M.; Roodt, A. Slow Electron Self-Exchange in Spite of a Small Inner-Sphere Reorganisation Energy - The Electron-Transfer Properties of a Copper Complex with a Tetradentate Bispidine Ligand. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004) 4640-4645.
- [116] Comba, P.; Kuwata, S.; Linti, G.; Pritzkow, H.; Tarnai, M.; Wadepohl, H. Oxidative N-dealkylation in cobalt-bispidine-H₂O₂ systems. *Chem. Commun.* (2006) 2074-2076.
- [117] Comba, P.; Kuwata, S.; Linti, G.; Tarnai, M.; Wadepohl, H. Synthesis and oxidation of vanadyl complexes containing bispidine ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2007) 657-664.
- [118] Comba, P.; Martin, B.; Prihod'ko, A.; Pritzkow, H.; Rohwer, H. Structural variation in the copper(II) complexes with a tetradentate bis-6-methylpyridine-substituted bispidine ligand. *C. R. Chimie* **8** (2005) 1506-1518.
- [119] Boerzel, H.; Comba, P.; Pritzkow, H. Structural studies on dicopper(II) compounds with catechol oxidase activity. *Chem. Commun.* (2001) 97-98.
- [120] Comba, P.; Hauser, A.; Kerscher, M.; Pritzkow, H. Bindungsdehnungsisomerie: lokalisierte Strukturen von sechsfach koordinierten Kupfer(II)-Bispidinkomplexen einer Jahn-Teller-aktiven Vibrationsmode. *Angew. Chem.* **115** (2003) 4675-4679.
- [121] Rohwer, H. Density Functional Studies of the Structure, Properties and Applications of Copper and Iron Complexes of 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives. *Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg* (2006).
- [122] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Stuttgart, New York (1987).
- [123] Haller, R. Der Einfluss benachbarter Alkoxy-carbonylgruppen auf die Stereochemie der Reduktion Heterocyclischer Ketone. *Tetrahedron Lett.* (1965) 4347.
- [124] Rorabacher, D. B. Electron Transfer by Copper Centers. *Chem. Rev.* **104** (2004) 651-697.
- [125] Liu, S.; Edwards, D. S. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chem.* **12** (2001) 7-34.
- [126] Speicher, A.; Klaus, T.; Eicher, T. O-(1-benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) and O-(7-aza-1-benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) - Two modern Peptide Coupling Reagents. *J. Prakt. Chem.* **340** (1998) 581-583.
- [127] King, H. D.; Dubowchik, G. M.; Walker, M. A. Facile synthesis of maleimide bifunctional linkers. *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 1987-1990.
- [128] Grabarek, Z.; Gergely, J. Zeo-Length Crosslinking Procedure with the Use of Active Esters. *Anal. Biochem.* **185** (1990) 131-135.
- [129] Sprague, J. E.; Peng, Y.; Fiamengo, A. L.; Woodin, K. S.; Southwick, E. A.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L.; Anderson, C. J. Synthesis, Characterization and in vivo Studies of Cu(II)-64-labeled Cross-Bridged Tetraazamacrocyclic-amide Complexes as Models of Peptide Conjugate Imaging Agents. *J. Med. Chem.* **50** (2007) 2527-2535.
- [130] Seifert, S.; Syhre, R.; Spies, H.; Johannsen, B. Enzymatic Hydrolysis of Ester Groups of Mixed-ligand Oxorhenium(V) and Oxotechnetium(V) Complexes. *Appl. Radiat. Isot.* **48** (1997) 1051-1057.
- [131] Sheldrick, G. M. SHELXL-97. *Universität Göttingen* (1997).
- [132] Bastiaansen, L. A. M.; Godefroi, E. F. 2-Aminomethylimidazole and Imidazole-2-carboxaldehyde - 2 Facile Syntheses. *J. Org. Chem.* **43** (1978).
- [133] Regel, E.; Buchel, K. H. C-Acylation of 5-Membered N-Heterocycles 1. Acylation at C-2 of Imidazoles and Benzimidazoles. *Liebigs Ann. Chem.* (1977) 159-168.

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

α	Alphastrahlung
ATSM	Diacetyl- <i>bis</i> (<i>N</i> ⁴ -methylthiosemicarbazon)
β^+	Positronenstrahlung
β^-	Elektronenstrahlung
BAT	6-[p-(Bromoacetamido)benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure
BN	Bombesin
BFC	bifunktionaler Chelator
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CH ₃ CN	Acetonitril
CPTA	4-(1,4,8,11-Tetraazacyclotetradec-1-yl)methylbenzoesäure-tetrachlorid
Cyclam	1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan
DC	Dünnschichtchromatografie
DiamSar	3,6,10,13,16,19-Hexaazabicyclo[6.6.6]eicosan-1,8-diamin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclodecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
e^-	Elektron
e^+	Positron
EA	Elementaranalyse
EC	Elektroneneinfang (<i>electron capture</i>)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESI-MS	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
F _p	Schmelzpunkt
γ	Gammastrahlung
HATU	2-(1 <i>H</i> -7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat-Methanaminium
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat

H ₂ CB-DO ₂ A	4,10- <i>bis</i> (Carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
H ₂ CB-TE ₂ A	4,11- <i>bis</i> (Carboxymethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
LET	Linearer-Energie-Transfer
MBq	Megabequerel
MeV	Megaelektronenvolt
MS	Massenspektrometrie
n	Neutron
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NT	Neurotensin
p	Proton
p. a.	für die Analyse (<i>per analysis</i>)
PET	<i>positron emission tomography</i>
p. i.	nach der Injektion (<i>post injection</i>)
PM3	<i>parametrized model number 3</i>
PTSM	Pyruvaldehyd- <i>bis</i> (<i>N</i> ⁴ -methylthiosemicarbazon)
Radio-DC	radioaktive Dünnschichtchromatografie
R _f	Retentionsfaktor (<i>ratio of fronts</i>)
Radio-HPLC	radioaktive Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
RP	Umkehrphase (<i>reversed phase</i>)
Sar	3,6,10,13,16,19-Hexaazabicyclo[6.6.6]eicosan
SarAr	1- <i>N</i> -(4-Aminobenzyl)-3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]eicosan-1,8-diamin
SD	Standardabweichung
SOD	Superoxid-Dismutase
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
T	Thymin
TETA	1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
t _R	Retentionszeit
UV	ultraviolett

7.2 Kristallografische Daten der Bispidin-Verbindungen und Cu^{II}-Komplexe

Tabelle 18: Kristallografische Daten der Verbindung **3a** (Re197m)

Identifikation	Re197m
Summenformel	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₅
Molmasse	466,90 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)
Dimension der Elementarzellen	a = 10,892(4) Å α = 90° b = 20,895(9) Å β = 112,971(7)° c = 10,952(4) Å γ = 90°
Volumen	2294,9(16) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,350 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,098 mm ⁻¹
F(000)	984
Kristallgröße	0,4 x 0,24 x 0,08 mm
Θ-Bereich	1,95 to 24,99°
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 12, -19 ≤ k ≤ 24, -13 ≤ l ≤ 9
Reflexion gemessen/unabhängig	11931/6127 [R(int) = 0,0648]
Θ-Vollständigkeit = 24,99	99,9%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,511 und 0,348
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	6127/38/337
F ² -Anpassungstest	1,258
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0,1443, wR2 = 0,2572
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,1738, wR2 = 0,2679
Absoluter Strukturparameter	2(4)
Restelektronendichte	0,618 und -0,457 e.Å ⁻³

Tabelle 19: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **3a**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	6399(7)	4445(4)	11988(8)	31(1)
N(2)	8318(10)	4349(5)	14694(9)	50(2)
N(3)	9014(7)	3833(4)	12002(8)	31(1)
N(4)	8998(7)	4772(4)	11039(8)	32(1)
N(5)	4667(9)	4030(4)	13586(9)	39(2)
N(6)	3906(9)	5007(5)	12868(9)	45(2)
O(1)	2061(7)	5352(4)	9553(8)	45(1)

O(2)	2229(8)	4284(4)	9717(9)	50(2)
O(3)	3936(7)	4764(6)	8160(7)	54(2)
O(4)	6550(9)	4159(4)	8141(8)	46(1)
O(5)	6758(8)	5221(4)	8003(7)	43(2)
C(1)	8389(9)	4826(6)	13908(11)	51(1)
C(2)	9563(10)	5147(7)	14094(11)	51(1)
C(3)	10705(11)	4979(7)	15130(11)	51(1)
C(4)	10636(11)	4498(7)	15897(12)	51(1)
C(5)	9460(10)	4182(7)	15686(12)	51(1)
C(6)	7051(9)	5003(5)	12815(10)	31(2)
C(7)	4945(8)	4430(5)	11543(9)	31(1)
C(8)	6789(8)	4332(5)	10875(8)	31(1)
C(9)	8277(8)	4301(5)	11278(11)	35(1)
C(10)	10267(9)	4560(5)	11690(10)	35(1)
C(11)	10322(8)	3985(6)	12253(10)	35(1)
C(12)	8562(11)	3263(5)	12482(12)	38(2)
C(13)	4520(12)	4477(6)	12681(11)	48(1)
C(14)	3716(12)	4867(6)	14012(11)	48(1)
C(15)	4170(11)	4278(6)	14441(12)	48(1)
C(16)	5366(19)	3419(7)	13705(17)	84(4)
C(17)	2712(8)	4804(5)	9868(11)	36(2)
C(18)	4197(8)	4913(5)	10412(8)	31(1)
C(19)	4677(8)	4846(6)	9295(8)	31(1)
C(20)	6193(8)	4837(5)	9735(8)	31(1)
C(21)	6572(10)	4674(5)	8563(9)	31(2)
C(22)	7055(15)	5137(7)	6826(11)	57(3)
C(23)	623(9)	5299(8)	8881(12)	53(2)
N(1')	1802(7)	2172(4)	9549(8)	31(1)
N(2')	-244(10)	2221(5)	6813(9)	50(2)
N(3')	-854(7)	2833(4)	9395(8)	31(1)
N(4')	-797(7)	1927(4)	10484(9)	32(1)
N(5')	3625(9)	2468(4)	7949(9)	39(2)
N(6')	4259(9)	1511(5)	8748(9)	45(2)
O(1')	6086(7)	1263(4)	12021(8)	45(1)
O(2')	5970(8)	2326(4)	11829(9)	50(2)
O(3')	4219(7)	1831(6)	13412(7)	54(2)
O(4')	1766(9)	2606(4)	13365(8)	46(1)
O(5')	1353(8)	1570(4)	13567(7)	43(2)
C(1')	-160(10)	1748(6)	7666(11)	51(1)
C(2')	-1253(10)	1386(7)	7597(11)	51(1)
C(3')	-2441(11)	1513(7)	6583(11)	51(1)
C(4')	-2574(12)	1971(6)	5695(12)	51(1)
C(5')	-1449(10)	2320(7)	5854(11)	51(1)
C(6')	1161(9)	1591(5)	8806(10)	31(2)
C(7')	3257(8)	2200(5)	10012(8)	31(1)
C(8')	1394(8)	2338(5)	10629(8)	31(1)
C(9')	-101(8)	2377(5)	10149(10)	35(1)
C(10')	-2073(9)	2124(6)	9812(10)	35(1)
C(11')	-2157(8)	2672(5)	9148(10)	35(1)
C(12')	-379(11)	3401(5)	8932(12)	38(2)
C(13')	3716(12)	2068(6)	8919(11)	48(1)
C(14')	4586(12)	1616(6)	7669(11)	48(1)
C(15')	4193(12)	2201(6)	7169(12)	48(1)
C(16')	3056(19)	3114(6)	7772(18)	84(4)

C(17')	5453(9)	1813(5)	11677(11)	36(2)
C(18')	3967(8)	1711(5)	11143(8)	31(1)
C(19')	3495(8)	1813(6)	12258(8)	31(1)
C(20')	1980(8)	1853(5)	11810(8)	31(1)
C(21')	1725(10)	2075(5)	13024(9)	31(2)
C(22')	1027(14)	1721(7)	14704(11)	57(3)
C(23')	7531(9)	1296(8)	12638(12)	53(2)

Tabelle 20: Bindungslängen [Å] der Verbindung **3a** und ihre Standardabweichung

N(1)-C(8)	1,459(8)	C(3)-C(4)	1,331(13)	N(6')-C(13')	1,351(10)
N(1)-C(7)	1,464(8)	C(4)-C(5)	1,378(12)	N(6')-C(14')	1,378(9)
N(1)-C(6)	1,476(9)	C(7)-C(13)	1,492(10)	O(1')-C(17')	1,318(9)
N(2)-C(1)	1,338(11)	C(7)-C(18)	1,558(9)	O(1')-C(23')	1,452(8)
N(2)-C(5)	1,339(10)	C(8)-C(9)	1,505(8)	O(2')-C(17')	1,191(9)
N(3)-C(9)	1,316(9)	C(8)-C(20)	1,569(9)	O(3')-C(19')	1,202(8)
N(3)-C(11)	1,379(8)	C(10)-C(11)	1,340(10)	O(4')-C(21')	1,167(9)
N(3)-C(12)	1,462(9)	C(14)-C(15)	1,340(12)	O(5')-C(21')	1,350(9)
N(4)-C(9)	1,347(9)	C(17)-C(18)	1,506(9)	O(5')-C(22')	1,457(8)
N(4)-C(10)	1,358(8)	C(18)-C(19)	1,513(9)	C(1')-C(2')	1,388(11)
N(5)-C(13)	1,325(10)	C(19)-C(20)	1,530(9)	C(1')-C(6')	1,527(10)
N(5)-C(15)	1,354(9)	C(20)-C(21)	1,532(9)	C(2')-C(3')	1,362(11)
N(5)-C(16)	1,465(11)	N(1')-C(8')	1,459(8)	C(3')-C(4')	1,331(13)
N(6)-C(13)	1,351(10)	N(1')-C(7')	1,464(8)	C(4')-C(5')	1,378(12)
N(6)-C(14)	1,378(9)	N(1')-C(6')	1,476(9)	C(7')-C(13')	1,492(10)
O(1)-C(17)	1,318(9)	N(2')-C(1')	1,338(11)	C(7')-C(18')	1,558(9)
O(1)-C(23)	1,452(8)	N(2')-C(5')	1,339(10)	C(8')-C(9')	1,505(8)
O(2)-C(17)	1,191(9)	N(3')-C(9')	1,316(9)	C(8')-C(20')	1,569(9)
O(3)-C(19)	1,202(8)	N(3')-C(11')	1,379(8)	C(10')-C(11')	1,340(10)
O(4)-C(21)	1,167(9)	N(3')-C(12')	1,462(9)	C(14')-C(15')	1,340(12)
O(5)-C(21)	1,350(9)	N(4')-C(9')	1,347(9)	C(17')-C(18')	1,506(9)
O(5)-C(22)	1,457(8)	N(4')-C(10')	1,358(8)	C(18')-C(19')	1,513(9)
C(1)-C(2)	1,388(12)	N(5')-C(13')	1,325(10)	C(19')-C(20')	1,530(9)
C(1)-C(6)	1,527(10)	N(5')-C(15')	1,354(9)	C(20')-C(21')	1,532(9)
C(2)-C(3)	1,363(11)	N(5')-C(16')	1,465(11)		

Tabelle 21: Bindungswinkel [°] der Verbindung **3a** und ihre Standardabweichung

C(8)-N(1)-C(7)	110,4(7)	N(6)-C(13)-C(7)	120,9(9)	C(3')-C(2')-C(1')	117,4(12)
C(8)-N(1)-C(6)	114,4(8)	C(15)-C(14)-N(6)	110,4(10)	C(4')-C(3')-C(2')	122,3(13)
C(7)-N(1)-C(6)	114,8(8)	C(14)-C(15)-N(5)	107,5(10)	C(3')-C(4')-C(5')	116,8(12)
C(1)-N(2)-C(5)	116,5(11)	O(2)-C(17)-O(1)	126,3(9)	N(2')-C(5')-C(4')	124,6(13)
C(9)-N(3)-C(11)	106,8(8)	O(2)-C(17)-C(18)	122,7(9)	N(1')-C(6')-C(1')	111,5(9)
C(9)-N(3)-C(12)	127,5(8)	O(1)-C(17)-C(18)	111,0(8)	N(1')-C(7')-C(13')	111,8(8)
C(11)-N(3)-C(12)	125,7(8)	C(17)-C(18)-C(19)	108,8(7)	N(1')-C(7')-C(18')	112,6(8)
C(9)-N(4)-C(10)	102,2(8)	C(17)-C(18)-C(7)	111,4(8)	C(13')-C(7')-C(18')	107,4(7)
C(13)-N(5)-C(15)	106,5(9)	C(19)-C(18)-C(7)	110,1(7)	N(1')-C(8')-C(9')	111,1(7)
C(13)-N(5)-C(16)	125,9(10)	O(3)-C(19)-C(18)	123,1(8)	N(1')-C(8')-C(20')	111,1(7)
C(15)-N(5)-C(16)	127,3(10)	O(3)-C(19)-C(20)	122,0(8)	C(9')-C(8')-C(20')	111,1(7)
C(13)-N(6)-C(14)	102,8(9)	C(18)-C(19)-C(20)	114,7(7)	N(3')-C(9')-N(4')	113,4(8)
C(17)-O(1)-C(23)	115,5(10)	C(19)-C(20)-C(21)	110,5(7)	N(3')-C(9')-C(8')	125,7(9)
C(21)-O(5)-C(22)	115,1(9)	C(19)-C(20)-C(8)	108,6(7)	N(4')-C(9')-C(8')	120,9(9)
N(2)-C(1)-C(2)	123,2(10)	C(21)-C(20)-C(8)	110,7(7)	C(11')-C(10')-N(4')	113,1(9)
N(2)-C(1)-C(6)	114,1(9)	O(4)-C(21)-O(5)	125,7(9)	C(10')-C(11')-N(3')	104,8(9)
C(2)-C(1)-C(6)	122,7(10)	O(4)-C(21)-C(20)	124,5(10)	N(5')-C(13')-N(6')	109,4(9)

C(3)-C(2)-C(1)	119,2(12)	O(5)-C(21)-C(20)	109,2(8)	N(5')-C(13')-C(7')	125,7(10)
C(4)-C(3)-C(2)	117,5(13)	C(8')-N(1')-C(7')	110,0(7)	N(6')-C(13')-C(7')	124,9(9)
C(3)-C(4)-C(5)	122,2(12)	C(8')-N(1')-C(6')	114,5(8)	C(15')-C(14')-N(6')	110,3(11)
N(2)-C(5)-C(4)	121,4(13)	C(7')-N(1')-C(6')	116,0(8)	C(14')-C(15')-N(5')	105,7(10)
N(1)-C(6)-C(1)	111,9(9)	C(1')-N(2')-C(5')	116,2(11)	O(2')-C(17')-O(1')	125,3(9)
N(1)-C(7)-C(13)	111,6(8)	C(9')-N(3')-C(11')	106,8(8)	O(2')-C(17')-C(18')	124,0(10)
N(1)-C(7)-C(18)	114,4(8)	C(9')-N(3')-C(12')	125,9(8)	O(1')-C(17')-C(18')	110,6(8)
C(13)-C(7)-C(18)	112,7(8)	C(11')-N(3')-C(12')	127,3(8)	C(17')-C(18')-C(19')	108,6(8)
N(1)-C(8)-C(9)	113,1(8)	C(9')-N(4')-C(10')	101,9(8)	C(17')-C(18')-C(7')	109,9(8)
N(1)-C(8)-C(20)	113,0(7)	C(13')-N(5')-C(15')	109,6(9)	C(19')-C(18')-C(7')	109,3(7)
C(9)-C(8)-C(20)	109,1(7)	C(13')-N(5')-C(16')	125,6(10)	O(3')-C(19')-C(18')	124,3(8)
N(3)-C(9)-N(4)	113,2(7)	C(15')-N(5')-C(16')	124,7(10)	O(3')-C(19')-C(20')	121,2(8)
N(3)-C(9)-C(8)	122,9(8)	C(13')-N(6')-C(14')	104,8(10)	C(18')-C(19')-C(20')	114,4(7)
N(4)-C(9)-C(8)	123,7(9)	C(17')-O(1')-C(23')	116,3(10)	C(19')-C(20')-C(21')	106,1(7)
C(11)-C(10)-N(4)	112,8(9)	C(21')-O(5')-C(22')	115,0(9)	C(19')-C(20')-C(8')	109,9(7)
C(10)-C(11)-N(3)	104,9(9)	N(2')-C(1')-C(2')	122,7(10)	C(21')-C(20')-C(8')	111,5(7)
N(5)-C(13)-N(6)	112,7(9)	N(2')-C(1')-C(6')	121,0(10)	O(4')-C(21')-O(5')	125,7(9)
N(5)-C(13)-C(7)	126,4(10)	C(2')-C(1')-C(6')	116,3(10)	O(4')-C(21')-C(20')	124,7(10)
				O(5')-C(21')-C(20')	109,4(8)

Tabelle 22: Kristallografische Daten der Verbindung **3b** (Fe013)

Identifikation	Fe013
Summenformel	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₅ ·H ₂ O
Molmasse	481,49 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71070 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/c
Dimension der Elementarzellen	a = 16,971(3) Å α = 90° b = 9,957(2) Å β = 98,653(7)° c = 15,781(3) Å γ = 90°
Volumen	2406,7(8) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,329 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,099 mm ⁻¹
Kristallgröße	0,1 x 0,2 x 0,4 mm
Θ-Bereich	2,44 to 26,97°
Indexbereich	-19<=h<=21, 0<=k<=12, -20<=l<=0
Reflexion gemessen/unabhängig	5435/5238 [R(int) = 0,1207]
Θ-Vollständigkeit	100%
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	5238/0/307
F ² -Anpassungstest	0,795
R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0,0723, wR2 = 0,1503
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,3610, wR2 = 0,2274
Absoluter Strukturparameter	0,0050(10)
Restelektronendichte	0,339 und -0,355 e·Å ⁻³

Tabelle 23: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **3b**

	x	y	z	U (eq)
O(1)	3994(3)	9369(4)	3518(3)	53(1)
O(2)	4494(3)	7448(5)	3194(3)	49(1)
O(3)	2478(3)	8610(4)	1604(3)	45(1)
O(4)	1482(3)	7385(5)	98(3)	53(1)
O(5)	1096(3)	5261(4)	199(3)	47(1)
N(1)	2298(3)	5388(4)	3160(3)	28(1)
N(2)	281(3)	5107(6)	3188(4)	63(2)
N(3)	2395(3)	2682(5)	2248(3)	45(1)
N(4)	3079(3)	4077(5)	1693(3)	44(1)
N(5)	3959(3)	4964(5)	5035(3)	34(1)
N(6)	3723(3)	7147(5)	5092(4)	41(1)
C(1)	1147(4)	5130(6)	3699(4)	37(2)
C(2)	1553(4)	4341(7)	4480(5)	71(2)
C(3)	-164(4)	4272(8)	3500(5)	71(2)
C(4)	198(5)	3495(8)	4287(6)	77(2)
C(5)	1080(5)	3510(8)	4770(6)	77(2)
C(6)	1649(4)	6097(6)	3383(4)	36(2)
C(7)	3142(3)	6101(5)	3500(4)	29(1)
C(8)	1970(3)	5115(5)	2145(3)	30(1)
C(9)	2477(4)	3972(5)	2009(4)	30(1)
C(10)	2980(4)	1945(7)	2064(5)	57(2)
C(11)	3388(4)	2783(7)	1733(5)	57(2)
C(12)	1809(5)	2157(6)	2628(5)	72(2)
C(13)	3604(3)	6086(6)	4530(4)	35(2)
C(14)	4167(4)	6670(7)	5986(5)	47(2)
C(15)	4323(4)	5333(7)	5963(4)	49(2)
C(16)	3943(4)	3618(6)	4665(4)	47(2)
C(17)	3929(4)	8081(6)	3258(4)	34(2)
C(18)	3036(3)	7521(6)	3074(4)	32(1)
C(19)	2459(3)	7446(6)	2032(4)	30(1)
C(20)	1998(4)	6352(6)	1595(4)	31(1)
C(21)	1520(4)	6404(7)	580(4)	39(2)
C(22)	681(4)	5223(8)	-814(4)	69(2)
C(23)	4834(4)	9990(7)	3738(5)	82(3)
O(1W)	7087(3)	111(5)	5160(3)	82(2)

Tabelle 24: Bindungslängen [Å] der Verbindung **3b** und ihre Standardabweichung

O(1)-C(17)	1,336(6)	N(3)-C(9)	1,362(7)	C(4)-C(5)	1,357(10)
O(1)-C(23)	1,452(7)	N(3)-C(12)	1,462(7)	C(7)-C(13)	1,470(7)
O(2)-C(17)	1,188(6)	N(4)-C(9)	1,322(6)	C(7)-C(18)	1,542(7)
O(3)-C(19)	1,348(6)	N(4)-C(11)	1,381(7)	C(8)-C(9)	1,497(7)
O(4)-C(21)	1,222(7)	N(5)-C(13)	1,354(7)	C(8)-C(20)	1,519(7)
O(5)-C(21)	1,342(7)	N(5)-C(15)	1,372(7)	C(10)-C(11)	1,327(8)
O(5)-C(22)	1,443(6)	N(5)-C(16)	1,458(7)	C(14)-C(15)	1,360(8)
N(1)-C(6)	1,473(6)	N(6)-C(13)	1,337(7)	C(17)-C(18)	1,521(7)
N(1)-C(8)	1,477(6)	N(6)-C(14)	1,367(7)	C(18)-C(19)	1,511(7)
N(1)-C(7)	1,477(6)	C(1)-C(2)	1,371(8)	C(19)-C(20)	1,346(7)
N(2)-C(1)	1,338(7)	C(1)-C(6)	1,506(7)	C(20)-C(21)	1,452(8)
N(2)-C(3)	1,349(8)	C(2)-C(5)	1,362(8)		
N(3)-C(10)	1,362(7)	C(3)-C(4)	1,365(9)		

Tabelle 25: Bindungswinkel [°] der Verbindung **3b** und ihre Standardabweichung

C(17)-O(1)-C(23)	115,2(5)	C(5)-C(4)-C(3)	117,4(7)	O(2)-C(17)-O(1)	124,9(6)
C(21)-O(5)-C(22)	115,5(5)	C(4)-C(5)-C(2)	119,0(8)	O(2)-C(17)-C(18)	124,4(5)
C(6)-N(1)-C(8)	112,1(4)	N(1)-C(6)-C(1)	111,2(5)	O(1)-C(17)-C(18)	110,7(5)
C(6)-N(1)-C(7)	113,0(4)	C(13)-C(7)-N(1)	111,6(4)	C(19)-C(18)-C(17)	110,5(4)
C(8)-N(1)-C(7)	109,6(4)	C(13)-C(7)-C(18)	113,4(5)	C(19)-C(18)-C(7)	109,1(5)
C(1)-N(2)-C(3)	115,6(6)	N(1)-C(7)-C(18)	111,7(4)	C(17)-C(18)-C(7)	109,5(4)
C(10)-N(3)-C(9)	106,2(5)	N(1)-C(8)-C(9)	108,9(4)	C(20)-C(19)-O(3)	125,0(5)
C(10)-N(3)-C(12)	125,6(6)	N(1)-C(8)-C(20)	112,4(4)	C(20)-C(19)-C(18)	124,0(5)
C(9)-N(3)-C(12)	128,2(5)	C(9)-C(8)-C(20)	111,9(4)	O(3)-C(19)-C(18)	111,0(5)
C(9)-N(4)-C(11)	104,4(5)	N(4)-C(9)-N(3)	111,5(5)	C(19)-C(20)-C(21)	117,5(5)
C(13)-N(5)-C(15)	106,8(5)	N(4)-C(9)-C(8)	125,5(5)	C(19)-C(20)-C(8)	121,2(5)
C(13)-N(5)-C(16)	126,6(5)	N(3)-C(9)-C(8)	123,0(5)	C(21)-C(20)-C(8)	121,3(5)
C(15)-N(5)-C(16)	126,6(5)	C(11)-C(10)-N(3)	107,2(6)	O(4)-C(21)-O(5)	121,7(6)
C(13)-N(6)-C(14)	105,6(5)	C(10)-C(11)-N(4)	110,7(6)	O(4)-C(21)-C(20)	124,7(6)
N(2)-C(1)-C(2)	121,9(6)	N(6)-C(13)-N(5)	111,1(5)	O(5)-C(21)-C(20)	113,6(6)
N(2)-C(1)-C(6)	116,2(5)	N(6)-C(13)-C(7)	125,6(6)		
C(2)-C(1)-C(6)	121,8(5)	N(5)-C(13)-C(7)	123,3(6)		
C(5)-C(2)-C(1)	120,6(7)	C(15)-C(14)-N(6)	109,9(6)		
N(2)-C(3)-C(4)	125,4(7)	C(14)-C(15)-N(5)	106,6(6)		

Tabelle 26: Kristallografische Daten der Verbindung **5** (Ro2)

Identifikation	Ro2
Summenformel	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₅
Molmasse	499,50 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	triklin, p-1
Dimension der Elementarzellen	a = 8,1752(6) Å α = 69,416° b = 11,1511(8) Å β = 82,088° c = 15,8128(14) Å γ = 69,136°
Volumen	1260,89(17) Å ³
Z, berechnete Dichte	2, 1,316 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,093 mm ⁻¹
F(000)	524
Kristallgröße	0,35 x 0,27 x 0,08 mm
Θ-Bereich	6,75 to 28,40°
Indexbereich	-10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -21 ≤ l ≤ 15
Reflexion gemessen/unabhängig	11178/5863 [R(int) = 0,0366]
Θ-Vollständigkeit = 28,40	92,8%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,613 und 0,391
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	5863/0/35
F ² -Anpassungstest	0,914
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0,433, wR2 = 0,1038
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,0726, wR2 = 0,1131
Restelektronendichte	0,175 und -0,149 e.Å ⁻³

Tabelle: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **5**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	7662(1)	3090(1)	501(1)	47(1)
N(2)	9885(1)	1984(1)	-235(1)	46(1)
N(3)	7746(1)	743(1)	1935(1)	38(1)
N(4)	5978(2)	-1936(1)	2267(1)	73(1)
N(5)	6158(1)	3229(1)	2288(1)	50(1)
O(1)	7285(2)	-2514(1)	4270(1)	78(1)
O(2)	8930(1)	-3996(1)	3581(1)	65(1)
O(3)	11311(1)	-2419(1)	3746(1)	71(1)
O(4)	12456(2)	-714(1)	3985(1)	86(1)
O(5)	11073(1)	1495(1)	3319(1)	65(1)
C(1)	8112(2)	4086(1)	-200(1)	46(1)
C(2)	7532(2)	5494(1)	-450(1)	62(1)
C(3)	8362(2)	6172(2)	-1178(1)	68(1)

C(4)	9715(2)	5482(2)	-1644(1)	64(1)
C(5)	10291(2)	4092(2)	-1401(1)	56(1)
C(6)	9489(2)	3377(1)	-658(1)	44(1)
C(7)	5944(2)	-659(1)	2014(1)	45(1)
C(8)	4814(2)	370(2)	1378(1)	62(1)
C(9)	3672(2)	81(2)	973(1)	75(1)
C(10)	3698(2)	-1221(2)	1226(2)	81(1)
C(11)	4845(2)	-2178(2)	1862(2)	94(1)
C(12)	7171(2)	2122(1)	2904(1)	42(1)
C(13)	6899(2)	1896(2)	3817(1)	53(1)
C(14)	5550(2)	2842(2)	4113(1)	64(1)
C(15)	4520(2)	3970(2)	3487(1)	66(1)
C(16)	4862(2)	4123(1)	2587(1)	58(1)
C(17)	8784(2)	1869(1)	452(1)	41(1)
C(18)	8776(2)	544(1)	1134(1)	43(1)
C(19)	7203(2)	-414(1)	2501(1)	40(1)
C(20)	8600(2)	1166(1)	2486(1)	39(1)
C(21)	8774(2)	-1699(1)	2895(1)	43(1)
C(22)	9937(2)	-26(1)	3118(1)	45(1)
C(23)	8215(2)	-2763(1)	3657(1)	51(1)
C(24)	11265(2)	194(2)	3514(1)	55(1)
C(25)	10051(2)	-1325(1)	3265(1)	47(1)
C(26)	8324(3)	-5040(2)	4228(2)	102(1)
C(27)	12356(3)	1792(2)	3686(2)	94(1)

Tabelle 27: Bindungslängen [Å] der Verbindung **5** und ihre Standardabweichung

N(1)-C(17)	1,3659(15)	C(2)-C(3)	1,377(2)	C(14)-H(14A)	0,9300
N(1)-C(1)	1,3825(16)	C(2)-H(2B)	0,9300	C(15)-C(16)	1,372(2)
N(1)-H(1A)	0,8600	C(3)-C(4)	1,388(2)	C(15)-H(15A)	0,9300
N(2)-C(17)	1,3121(15)	C(3)-H(3A)	0,9300	C(16)-H(16A)	0,9300
N(2)-C(6)	1,3915(16)	C(4)-C(5)	1,372(2)	C(17)-C(18)	1,4934(17)
N(3)-C(18)	1,4598(15)	C(4)-H(4B)	0,9300	C(18)-H(18A)	0,9700
N(3)-C(19)	1,4658(14)	C(5)-C(6)	1,3949(18)	C(18)-H(18B)	0,9700
N(3)-C(20)	1,4702(16)	C(5)-H(5B)	0,9300	C(19)-C(21)	1,5403(18)
N(4)-C(7)	1,3274(17)	C(7)-C(8)	1,368(2)	C(19)-H(19A)	0,9800
N(4)-C(11)	1,343(2)	C(7)-C(19)	1,5157(18)	C(20)-C(22)	1,5142(18)
N(5)-C(16)	1,3345(16)	C(8)-C(9)	1,383(2)	C(20)-H(20A)	0,9800
N(5)-C(12)	1,3445(17)	C(8)-H(8A)	0,9300	C(21)-C(25)	1,5007(18)
O(1)-C(23)	1,1960(16)	C(9)-C(10)	1,356(3)	C(21)-C(23)	1,5165(17)
O(2)-C(23)	1,3306(17)	C(9)-H(9A)	0,9300	C(21)-H(21A)	0,9800
O(2)-C(26)	1,4432(18)	C(10)-C(11)	1,349(3)	C(22)-C(25)	1,3555(18)
O(3)-C(25)	1,3401(16)	C(10)-H(10A)	0,9300	C(22)-C(24)	1,4535(19)
O(3)-H(3)	0,8200	C(11)-H(11A)	0,9300	C(26)-H(26A)	0,9600
O(4)-C(24)	1,2227(18)	C(12)-C(13)	1,3753(19)	C(26)-H(26B)	0,9600
O(5)-C(24)	1,3274(18)	C(12)-C(20)	1,5274(17)	C(26)-H(26C)	0,9600
O(5)-C(27)	1,4479(19)	C(13)-C(14)	1,387(2)	C(27)-H(27A)	0,9600
C(1)-C(2)	1,3900(19)	C(13)-H(13A)	0,9300	C(27)-H(27B)	0,9600
C(1)-C(6)	1,4010(17)	C(14)-C(15)	1,368(2)	C(27)-H(27C)	0,9600

Tabelle 28: Bindungswinkel [°] der Verbindung **5** und ihre Standardabweichung

C(17)-N(1)-C(1)	106,88(10)	N(3)-C(19)-H(19A)	106,5	C(21)-C(19)-H(19A)	106,5
C(17)-N(1)-H(1A)	126,6	C(10)-C(9)-H(9A)	120,7	N(3)-C(20)-C(22)	112,37(9)
C(1)-N(1)-H(1A)	126,6	C(8)-C(9)-H(9A)	120,7	N(3)-C(20)-C(12)	107,98(9)
C(17)-N(2)-C(6)	104,62(9)	C(11)-C(10)-C(9)	118,46(16)	C(22)-C(20)-C(12)	117,28(11)
C(18)-N(3)-C(19)	114,53(9)	C(11)-C(10)-H(10A)	120,8	N(3)-C(20)-H(20A)	106,2
C(18)-N(3)-C(20)	112,88(9)	C(9)-C(10)-H(10A)	120,8	C(22)-C(20)-H(20A)	106,2
C(19)-N(3)-C(20)	110,24(9)	N(4)-C(11)-C(10)	124,54(16)	C(12)-C(20)-H(20A)	106,2
C(7)-N(4)-C(11)	116,58(15)	N(4)-C(11)-H(11A)	117,7	C(25)-C(21)-C(23)	108,09(11)
C(16)-N(5)-C(12)	117,94(12)	C(10)-C(11)-H(11A)	117,7	C(25)-C(21)-C(19)	109,07(10)
C(23)-O(2)-C(26)	115,71(13)	N(5)-C(12)-C(13)	121,93(12)	C(23)-C(21)-C(19)	111,64(9)
C(25)-O(3)-H(3)	109,5	N(5)-C(12)-C(20)	113,37(11)	C(25)-C(21)-H(21A)	109,3
C(24)-O(5)-C(27)	116,72(13)	C(13)-C(12)-C(20)	124,70(13)	C(23)-C(21)-H(21A)	109,3
N(1)-C(1)-C(2)	133,05(12)	C(12)-C(13)-C(14)	119,19(15)	C(19)-C(21)-H(21A)	109,3
N(1)-C(1)-C(6)	104,89(11)	C(12)-C(13)-H(13A)	120,4	C(25)-C(22)-C(24)	117,76(12)
C(2)-C(1)-C(6)	121,97(12)	C(14)-C(13)-H(13A)	120,4	C(25)-C(22)-C(20)	121,75(11)
C(3)-C(2)-C(1)	117,01(13)	C(15)-C(14)-C(13)	118,91(14)	C(24)-C(22)-C(20)	120,18(11)
C(3)-C(2)-H(2B)	121,5	C(15)-C(14)-H(14A)	120,5	O(1)-C(23)-O(2)	124,54(13)
C(1)-C(2)-H(2B)	121,5	C(13)-C(14)-H(14A)	120,5	O(1)-C(23)-C(21)	123,03(13)
C(2)-C(3)-C(4)	121,57(13)	C(14)-C(15)-C(16)	118,68(13)	O(2)-C(23)-C(21)	112,38(11)
C(2)-C(3)-H(3A)	119,2	C(14)-C(15)-H(15A)	120,7	O(4)-C(24)-O(5)	121,93(13)
C(4)-C(3)-H(3A)	119,2	C(16)-C(15)-H(15A)	120,7	O(4)-C(24)-C(22)	124,48(13)
C(5)-C(4)-C(3)	121,64(13)	N(5)-C(16)-C(15)	123,35(16)	O(5)-C(24)-C(22)	113,59(13)
C(5)-C(4)-H(4B)	119,2	N(5)-C(16)-H(16A)	118,3	O(3)-C(25)-C(22)	124,28(12)
C(3)-C(4)-H(4B)	119,2	C(15)-C(16)-H(16A)	118,3	O(3)-C(25)-C(21)	112,33(11)
C(4)-C(5)-C(6)	118,07(12)	N(2)-C(17)-N(1)	113,35(11)	C(22)-C(25)-C(21)	123,39(12)
C(4)-C(5)-H(5B)	121,0	N(2)-C(17)-C(18)	123,90(10)	O(2)-C(26)-H(26A)	109,5
C(6)-C(5)-H(5B)	121,0	N(1)-C(17)-C(18)	122,73(10)	O(2)-C(26)-H(26B)	109,5
				H(26A)-C(26)-	
N(2)-C(6)-C(5)	129,97(11)	N(3)-C(18)-C(17)	111,13(9)	H(26B)	109,5
N(2)-C(6)-C(1)	110,23(10)	N(3)-C(18)-H(18A)	109,4	O(2)-C(26)-H(26C)	109,5
				H(26A)-C(26)-	
C(5)-C(6)-C(1)	119,73(12)	C(17)-C(18)-H(18A)	109,4	H(26C)	109,5
				H(26B)-C(26)-	
N(4)-C(7)-C(8)	122,41(13)	N(3)-C(18)-H(18B)	109,4	H(26C)	109,5
N(4)-C(7)-C(19)	115,30(12)	C(17)-C(18)-H(18B)	109,4	O(5)-C(27)-H(27A)	109,5
		H(18A)-C(18)-			
C(8)-C(7)-C(19)	122,27(11)	H(18B)	108,0	O(5)-C(27)-H(27B)	109,5
				H(27A)-C(27)-	
C(7)-C(8)-C(9)	119,37(15)	N(3)-C(19)-C(7)	111,63(11)	H(27B)	109,5
C(7)-C(8)-H(8A)	120,3	N(3)-C(19)-C(21)	112,35(9)	O(5)-C(27)-H(27C)	109,5
				H(27A)-C(27)-	
C(9)-C(8)-H(8A)	120,3	C(7)-C(19)-C(21)	112,83(10)	H(27C)	109,5
				H(27B)-C(27)-	
C(10)-C(9)-C(8)	118,64(18)	C(7)-C(19)-H(19A)	106,5	H(27C)	109,5

Tabelle 29: Kristallografische Daten der Verbindung **6** (R_o3)

Identifikation	R _o 3
Summenformel	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₅
Molmasse	449,46 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/n
Dimension der Elementarzellen	a = 10,149(6) Å α = 90° b = 9,722(6) Å β = 95,920(11) c = 22,416(14) Å γ = 90°
Volumen	2200(2) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,357 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,098 mm ⁻¹
F(000)	944
Kristallgröße	0,27 x 0,25 x 0,16 mm
Θ-Bereich	1,83 to 18,68°
Indexbereich	-9<=h<=9, -8<=k<=8, -20<=l<=15
Reflexion gemessen/unabhängig	6137/1686 [R(int) = 0,0682]
Θ-Vollständigkeit = 27,49	99.9%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,3067 und 0,2128
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	1686/0/298
F ² -Anpassungstest	0,933
R Indizes [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0,0337, wR2 = 0,0693
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,0472, wR2 = 0,0734
Restelektronendichte	0,164 und -0,110 e.Å ⁻³

Tabelle 30: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **6**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	1696(2)	1695(2)	-1250(1)	33(1)
N(2)	2938(2)	4075(3)	-1654(1)	45(1)
N(3)	4073(3)	1142(3)	-1699(1)	51(1)
N(4)	4412(3)	-813(3)	-1216(1)	58(1)
N(5)	-707(3)	-309(3)	-1690(1)	54(1)
O(1)	2255(2)	3103(2)	816(1)	53(1)
O(2)	3730(2)	3742(2)	192(1)	49(1)
O(3)	122(2)	1958(2)	362(1)	47(1)
O(4)	-2031(2)	3134(3)	-875(1)	78(1)
O(5)	-2410(2)	1254(2)	-360(1)	59(1)
C(1)	2300(3)	4095(3)	-1160(2)	37(1)
C(2)	1678(3)	5248(4)	-979(2)	53(1)
C(3)	1712(4)	6442(4)	-1314(2)	66(1)

C(4)	2357(4)	6435(4)	-1817(2)	61(1)
C(5)	2943(3)	5240(5)	-1969(2)	55(1)
C(6)	3581(3)	206(4)	-1340(2)	40(1)
C(7)	5307(4)	711(5)	-1811(2)	62(1)
C(8)	5490(4)	-485(5)	-1513(2)	66(1)
C(9)	-457(3)	1023(4)	-1785(2)	37(1)
C(10)	-806(3)	1639(3)	-2326(2)	48(1)
C(11)	-1436(3)	894(5)	-2791(2)	62(1)
C(12)	-1682(3)	-470(5)	-2703(2)	65(1)
C(13)	-1307(4)	-1025(4)	-2152(2)	66(1)
C(14)	2233(3)	312(3)	-1136(1)	41(1)
C(15)	2325(3)	2726(3)	-835(1)	34(1)
C(16)	243(3)	1824(3)	-1270(1)	33(1)
C(17)	1791(3)	2709(3)	-231(1)	34(1)
C(18)	-280(3)	1505(3)	-672(1)	31(1)
C(19)	2581(3)	3193(3)	307(2)	40(1)
C(20)	618(3)	2108(3)	-166(1)	34(1)
C(21)	-1660(3)	2066(4)	-655(2)	44(1)
C(22)	4587(3)	4231(3)	710(1)	61(1)
C(23)	-3724(3)	1767(4)	-277(2)	80(1)

Tabelle 31: Bindungslängen [Å] der Verbindung **6** und ihre Standardabweichung

N(1)-C(14)	1,464(3)	C(1)-C(2)	1,370(4)	C(12)-H(12A)	0,9300
N(1)-C(15)	1,469(3)	C(1)-C(15)	1,516(4)	C(13)-H(13A)	0,9300
N(1)-C(16)	1,476(3)	C(2)-C(3)	1,385(4)	C(14)-H(14A)	0,9700
N(2)-C(5)	1,335(4)	C(2)-H(2B)	0,9300	C(14)-H(14B)	0,9700
N(2)-C(1)	1,338(4)	C(3)-C(4)	1,361(4)	C(15)-C(17)	1,508(4)
N(3)-C(6)	1,345(4)	C(3)-H(3C)	0,9300	C(15)-H(15A)	0,9800
N(3)-C(7)	1,368(4)	C(4)-C(5)	1,364(4)	C(16)-C(18)	1,524(4)
N(3)-H(3A)	0,8600	C(4)-H(4B)	0,9300	C(16)-H(16A)	0,9800
N(4)-C(6)	1,312(4)	C(5)-H(5B)	0,9300	C(17)-C(20)	1,348(4)
N(4)-C(8)	1,376(4)	C(6)-C(14)	1,490(4)	C(17)-C(19)	1,456(4)
N(5)-C(9)	1,340(4)	C(7)-C(8)	1,344(4)	C(18)-C(20)	1,500(4)
N(5)-C(13)	1,341(4)	C(7)-H(7A)	0,9300	C(18)-C(21)	1,507(4)
O(1)-C(19)	1,223(4)	C(8)-H(8A)	0,9300	C(18)-H(18A)	0,9800
O(2)-C(19)	1,331(3)	C(9)-C(10)	1,365(4)	C(22)-H(22A)	0,9600
O(2)-C(22)	1,456(3)	C(9)-C(16)	1,509(4)	C(22)-H(22B)	0,9600
O(3)-C(20)	1,340(3)	C(10)-C(11)	1,372(4)	C(22)-H(22C)	0,9600
O(3)-H(3B)	0,8200	C(10)-H(10A)	0,9300	C(23)-H(23A)	0,9600
O(4)-C(21)	1,194(4)	C(11)-C(12)	1,367(5)	C(23)-H(23B)	0,9600
O(5)-C(21)	1,319(4)	C(11)-H(11A)	0,9300	C(23)-H(23C)	0,9600
O(5)-C(23)	1,454(4)	C(12)-C(13)	1,365(5)		

Tabelle 32: Bindungswinkel [°] der Verbindung **6** und ihre Standardabweichung

C(14)-N(1)-C(15)	112,7(2)	C(7)-C(8)-N(4)	111,4(3)	N(1)-C(16)-H(16A)	106,2
C(14)-N(1)-C(16)	115,9(2)	C(7)-C(8)-H(8A)	124,3	C(9)-C(16)-H(16A)	106,2
C(15)-N(1)-C(16)	109,2(2)	N(4)-C(8)-H(8A)	124,3	C(18)-C(16)-H(16A)	106,2
C(5)-N(2)-C(1)	117,0(3)	N(5)-C(9)-C(10)	121,9(3)	C(20)-C(17)-C(19)	117,8(3)
C(6)-N(3)-C(7)	107,8(3)	N(5)-C(9)-C(16)	117,3(3)	C(20)-C(17)-C(15)	120,4(3)
C(6)-N(3)-H(3A)	126,1	C(10)-C(9)-C(16)	120,8(3)	C(19)-C(17)-C(15)	121,4(3)
C(7)-N(3)-H(3A)	126,1	C(9)-C(10)-C(11)	120,1(3)	C(20)-C(18)-C(21)	109,4(2)
C(6)-N(4)-C(8)	104,4(3)	C(9)-C(10)-H(10A)	120,0	C(20)-C(18)-C(16)	110,3(2)
C(9)-N(5)-C(13)	117,2(3)	C(11)-C(10)-H(10A)	120,0	C(21)-C(18)-C(16)	111,0(3)

C(19)-O(2)-C(22)	116,1(2)	C(12)-C(11)-C(10)	118,7(3)	C(20)-C(18)-H(18A)	108,7
C(20)-O(3)-H(3B)	109,5	C(12)-C(11)-H(11A)	120,7	C(21)-C(18)-H(18A)	108,7
C(21)-O(5)-C(23)	116,3(3)	C(10)-C(11)-H(11A)	120,7	C(16)-C(18)-H(18A)	108,7
N(2)-C(1)-C(2)	122,3(3)	C(13)-C(12)-C(11)	118,4(3)	O(1)-C(19)-O(2)	122,3(3)
N(2)-C(1)-C(15)	113,6(3)	C(13)-C(12)-H(12A)	120,8	O(1)-C(19)-C(17)	124,8(3)
C(2)-C(1)-C(15)	124,1(3)	C(11)-C(12)-H(12A)	120,8	O(2)-C(19)-C(17)	112,9(3)
C(1)-C(2)-C(3)	119,1(3)	N(5)-C(13)-C(12)	123,7(4)	O(3)-C(20)-C(17)	124,1(3)
C(1)-C(2)-H(2B)	120,5	N(5)-C(13)-H(13A)	118,1	O(3)-C(20)-C(18)	111,8(3)
C(3)-C(2)-H(2B)	120,5	C(12)-C(13)-H(13A)	118,1	C(17)-C(20)-C(18)	124,1(3)
C(4)-C(3)-C(2)	119,2(3)	N(1)-C(14)-C(6)	110,3(3)	O(4)-C(21)-O(5)	123,6(3)
C(4)-C(3)-H(3C)	120,4	N(1)-C(14)-H(14A)	109,6	O(4)-C(21)-C(18)	123,9(3)
C(2)-C(3)-H(3C)	120,4	C(6)-C(14)-H(14A)	109,6	O(5)-C(21)-C(18)	112,5(3)
C(3)-C(4)-C(5)	118,0(3)	N(1)-C(14)-H(14B)	109,6	O(2)-C(22)-H(22A)	109,5
C(3)-C(4)-H(4B)	121,0	C(6)-C(14)-H(14B)	109,6	O(2)-C(22)-H(22B)	109,5
C(5)-C(4)-H(4B)	121,0	H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1	H(22A)-C(22)-H(22B)	109,5
N(2)-C(5)-C(4)	124,4(3)	N(1)-C(15)-C(17)	112,9(2)	O(2)-C(22)-H(22C)	109,5
N(2)-C(5)-H(5B)	117,8	N(1)-C(15)-C(1)	108,0(2)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109,5
C(4)-C(5)-H(5B)	117,8	C(17)-C(15)-C(1)	116,8(3)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109,5
N(4)-C(6)-N(3)	111,5(3)	N(1)-C(15)-H(15A)	106,1	O(5)-C(23)-H(23A)	109,5
N(4)-C(6)-C(14)	125,3(4)	C(17)-C(15)-H(15A)	106,1	O(5)-C(23)-H(23B)	109,5
N(3)-C(6)-C(14)	123,2(3)	C(1)-C(15)-H(15A)	106,1	H(23A)-C(23)-H(23B)	109,5
C(8)-C(7)-N(3)	104,8(3)	N(1)-C(16)-C(9)	111,7(2)	O(5)-C(23)-H(23C)	109,5
C(8)-C(7)-H(7A)	127,6	N(1)-C(16)-C(18)	113,2(2)	H(23A)-C(23)-H(23C)	109,5
N(3)-C(7)-H(7A)	127,6	C(9)-C(16)-C(18)	112,9(2)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109,5

Tabelle 33: Kristallografische Daten der Verbindung **7** (Ro1)

Identifikation	Ro1
Summenformel	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₅
Molmasse	488,54 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/n
Dimension der Elementarzellen	a = 8,2598(19) Å α = 90° b = 18,018(4) Å β = 100,807(13)° c = 17,403(4) Å γ = 90°
Volumen	2544,0(11) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,276 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,089 mm ⁻¹
F(000)	1032
Kristallgröße	0,2 x 0,015 x 0,008 mm
Θ-Bereich	1,64 to 27,49°
Indexbereich	-10 ≤ h ≤ 10, -23 ≤ k ≤ 23, -21 ≤ l ≤ 22
Reflexion gemessen/unabhängig	18204/5774 [R(int) = 0,1703]
Θ-Vollständigkeit = 27,49	98,8%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,3104 und 0,2547
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	5774/0/326
F ² -Anpassungstest	0,540
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0421, wR2 = 0,0533
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,2544, wR2 = 0,0754
Restelektronendichte	0,146 und -0,132 e.Å ⁻³

Tabelle 34: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **7**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	6265(3)	1845(1)	98(1)	39(1)
N(2)	8546(3)	1110(1)	-1306(1)	50(1)
N(3)	5779(3)	3601(1)	-355(1)	51(1)
N(4)	4714(3)	475(1)	1305(2)	62(1)
O(1)	5562(3)	1503(1)	-2727(1)	75(1)
O(2)	6612(3)	2545(1)	-2117(1)	72(1)
O(3)	2689(2)	2003(1)	-1912(1)	63(1)
O(4)	875(2)	2746(1)	-1127(1)	64(1)
O(5)	1999(2)	3038(1)	125(1)	61(1)
C(1)	4762(5)	328(2)	2069(2)	80(1)
C(2)	5821(5)	666(2)	2669(2)	83(1)
C(3)	6935(4)	1167(2)	2492(2)	75(1)
C(4)	6926(4)	1329(1)	1710(2)	56(1)

C(5)	5789(4)	975(2)	1140(2)	47(1)
C(6)	5780(3)	3172(1)	276(2)	43(1)
C(7)	6474(4)	3380(2)	1021(2)	56(1)
C(8)	7243(4)	4069(2)	1128(2)	68(1)
C(9)	7267(4)	4513(2)	486(2)	67(1)
C(10)	6536(4)	4268(2)	-243(2)	55(1)
C(11)	6559(4)	4705(2)	-982(2)	89(1)
C(12)	8360(3)	1423(1)	-633(2)	42(1)
C(13)	9534(4)	1355(2)	47(2)	56(1)
C(14)	10943(4)	953(2)	18(2)	64(1)
C(15)	11124(4)	636(2)	-677(2)	63(1)
C(16)	9911(5)	727(2)	-1334(2)	60(1)
C(17)	10050(4)	392(2)	-2113(2)	105(1)
C(18)	5711(3)	1098(1)	278(1)	47(1)
C(19)	4979(3)	2407(1)	124(2)	42(1)
C(20)	6826(3)	1881(1)	-653(2)	38(1)
C(21)	3623(4)	2385(1)	-595(2)	41(1)
C(22)	5446(3)	1683(1)	-1356(2)	40(1)
C(23)	2038(4)	2729(2)	-578(2)	51(1)
C(24)	3862(3)	2058(2)	-1260(2)	43(1)
C(25)	5874(4)	1879(2)	-2141(2)	57(1)
C(26)	482(3)	3412(1)	196(2)	78(1)
C(27)	7185(4)	2764(2)	-2821(2)	118(1)

Tabelle 35: Bindungslängen [Å] der Verbindung **7** und ihre Standardabweichung

N(1)-C(20)	1,469(3)	C(3)-H(3C)	0,9300	C(15)-C(16)	1,382(4)
N(1)-C(19)	1,474(3)	C(4)-C(5)	1,386(3)	C(15)-H(15A)	0,9300
N(1)-C(18)	1,474(3)	C(4)-H(4B)	0,9300	C(16)-C(17)	1,508(4)
N(2)-C(16)	1,330(3)	C(5)-C(18)	1,507(3)	C(17)-H(17A)	0,9600
N(2)-C(12)	1,335(3)	C(6)-C(7)	1,368(3)	C(17)-H(17B)	0,9600
N(3)-C(6)	1,343(3)	C(6)-C(19)	1,530(3)	C(17)-H(17C)	0,9600
N(3)-C(10)	1,351(3)	C(7)-C(8)	1,391(3)	C(18)-H(18A)	0,9700
N(4)-C(5)	1,333(3)	C(7)-H(7A)	0,9300	C(18)-H(18B)	0,9700
N(4)-C(1)	1,349(3)	C(8)-C(9)	1,377(4)	C(19)-C(21)	1,515(3)
O(1)-C(25)	1,212(3)	C(8)-H(8A)	0,9300	C(19)-H(19A)	0,9800
O(2)-C(25)	1,343(3)	C(9)-C(10)	1,372(3)	C(20)-C(22)	1,549(3)
O(2)-C(27)	1,449(3)	C(9)-H(9A)	0,9300	C(20)-H(20A)	0,9800
O(3)-C(24)	1,351(3)	C(10)-C(11)	1,511(4)	C(21)-C(24)	1,345(3)
O(3)-H(3B)	0,8200	C(11)-H(11A)	0,9600	C(21)-C(23)	1,454(4)
O(4)-C(23)	1,221(3)	C(11)-H(11B)	0,9600	C(22)-C(24)	1,510(3)
O(5)-C(23)	1,352(3)	C(11)-H(11C)	0,9600	C(22)-C(25)	1,515(4)
O(5)-C(26)	1,448(3)	C(12)-C(13)	1,388(3)	C(22)-H(22A)	0,9800
C(1)-C(2)	1,372(4)	C(12)-C(20)	1,507(3)	C(26)-H(26A)	0,9600
C(1)-H(1A)	0,9300	C(13)-C(14)	1,380(4)	C(26)-H(26B)	0,9600
C(2)-C(3)	1,364(4)	C(13)-H(13A)	0,9300	C(26)-H(26C)	0,9600
C(2)-H(2B)	0,9300	C(14)-C(15)	1,371(4)	C(27)-H(27A)	0,9600
C(3)-C(4)	1,392(4)	C(14)-H(14A)	0,9300	C(27)-H(27B)	0,9600
				C(27)-H(27C)	0,9600

Tabelle 36: Bindungswinkel [°] der Verbindung **7** und ihre Standardabweichung

C(20)-N(1)-C(19)	110,3(2)	C(9)-C(10)-C(11)	123,1(3)	C(21)-C(19)-H(19A)	107,1
C(20)-N(1)-C(18)	113,0(2)	C(10)-C(11)-H(11A)	109,5	C(6)-C(19)-H(19A)	107,1
C(19)-N(1)-C(18)	111,5(2)	C(10)-C(11)-H(11B)	109,5	N(1)-C(20)-C(12)	111,1(2)
C(16)-N(2)-C(12)	119,3(3)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109,5	N(1)-C(20)-C(22)	112,6(2)
C(6)-N(3)-C(10)	117,7(2)	C(10)-C(11)-H(11C)	109,5	C(12)-C(20)-C(22)	112,5(2)
C(5)-N(4)-C(1)	116,6(3)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109,5	N(1)-C(20)-H(20A)	106,7
C(25)-O(2)-C(27)	115,9(2)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109,5	C(12)-C(20)-H(20A)	106,7
C(24)-O(3)-H(3B)	109,5	N(2)-C(12)-C(13)	122,3(3)	C(22)-C(20)-H(20A)	106,7
C(23)-O(5)-C(26)	115,9(2)	N(2)-C(12)-C(20)	116,5(3)	C(24)-C(21)-C(23)	118,8(3)
N(4)-C(1)-C(2)	124,0(3)	C(13)-C(12)-C(20)	121,2(3)	C(24)-C(21)-C(19)	121,1(3)
N(4)-C(1)-H(1A)	118,0	C(14)-C(13)-C(12)	118,2(3)	C(23)-C(21)-C(19)	120,1(3)
C(2)-C(1)-H(1A)	118,0	C(14)-C(13)-H(13A)	120,9	C(24)-C(22)-C(25)	110,4(2)
C(3)-C(2)-C(1)	118,9(4)	C(12)-C(13)-H(13A)	120,9	C(24)-C(22)-C(20)	109,5(2)
C(3)-C(2)-H(2B)	120,6	C(15)-C(14)-C(13)	119,0(3)	C(25)-C(22)-C(20)	113,4(2)
C(1)-C(2)-H(2B)	120,6	C(15)-C(14)-H(14A)	120,5	C(24)-C(22)-H(22A)	107,8
C(2)-C(3)-C(4)	118,7(3)	C(13)-C(14)-H(14A)	120,5	C(25)-C(22)-H(22A)	107,8
C(2)-C(3)-H(3C)	120,7	C(14)-C(15)-C(16)	119,9(3)	C(20)-C(22)-H(22A)	107,8
C(4)-C(3)-H(3C)	120,7	C(14)-C(15)-H(15A)	120,1	O(4)-C(23)-O(5)	123,3(3)
C(5)-C(4)-C(3)	118,8(3)	C(16)-C(15)-H(15A)	120,1	O(4)-C(23)-C(21)	125,1(3)
C(5)-C(4)-H(4B)	120,6	N(2)-C(16)-C(15)	121,3(3)	O(5)-C(23)-C(21)	111,6(3)
C(3)-C(4)-H(4B)	120,6	N(2)-C(16)-C(17)	116,7(3)	C(21)-C(24)-O(3)	123,9(3)
N(4)-C(5)-C(4)	123,1(3)	C(15)-C(16)-C(17)	122,1(3)	C(21)-C(24)-C(22)	124,1(3)
N(4)-C(5)-C(18)	114,1(3)	C(16)-C(17)-H(17A)	109,5	O(3)-C(24)-C(22)	111,9(3)
C(4)-C(5)-C(18)	122,7(3)	C(16)-C(17)-H(17B)	109,5	O(1)-C(25)-O(2)	123,3(3)
N(3)-C(6)-C(7)	123,6(3)	H(17A)-C(17)-H(17B)	109,5	O(1)-C(25)-C(22)	125,4(3)
N(3)-C(6)-C(19)	116,3(3)	C(16)-C(17)-H(17C)	109,5	O(2)-C(25)-C(22)	111,2(3)
C(7)-C(6)-C(19)	120,1(3)	H(17A)-C(17)-H(17C)	109,5	O(5)-C(26)-H(26A)	109,5
C(6)-C(7)-C(8)	118,1(3)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109,5	O(5)-C(26)-H(26B)	109,5
C(6)-C(7)-H(7A)	121,0	N(1)-C(18)-C(5)	112,8(2)	H(26A)-C(26)-H(26B)	109,5
C(8)-C(7)-H(7A)	121,0	N(1)-C(18)-H(18A)	109,0	O(5)-C(26)-H(26C)	109,5
C(9)-C(8)-C(7)	119,1(3)	C(5)-C(18)-H(18A)	109,0	H(26A)-C(26)-H(26C)	109,5
C(9)-C(8)-H(8A)	120,5	N(1)-C(18)-H(18B)	109,0	H(26B)-C(26)-H(26C)	109,5
C(7)-C(8)-H(8A)	120,5	C(5)-C(18)-H(18B)	109,0	O(2)-C(27)-H(27A)	109,5
C(10)-C(9)-C(8)	119,5(3)	H(18A)-C(18)-H(18B)	107,8	O(2)-C(27)-H(27B)	109,5
C(10)-C(9)-H(9A)	120,3	N(1)-C(19)-C(21)	112,5(2)	H(27A)-C(27)-H(27B)	109,5
C(8)-C(9)-H(9A)	120,3	N(1)-C(19)-C(6)	109,5(2)	O(2)-C(27)-H(27C)	109,5
N(3)-C(10)-C(9)	122,1(3)	C(21)-C(19)-C(6)	113,3(2)	H(27A)-C(27)-H(27C)	109,5
N(3)-C(10)-C(11)	114,8(3)	N(1)-C(19)-H(19A)	107,1	H(27B)-C(27)-H(27C)	109,5

Tabelle 37: Kristallografische Daten der Verbindung **18** (Ro196m)

Identifikation	Re196m
Summenformel	C ₃₅ H ₄₀ N ₆ O ₆
Molmasse	640,73 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	triklin, p-1
Dimension der Elementarzellen	a = 11,814(6) Å α = 65,129(9)° b = 12,568(6) Å β = 66,488(9)° c = 13,827(7) Å γ = 65,199(9)°
Volumen	1628,1(13) Å ³
Z, berechnete Dichte	2, 1,307 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,091 mm ⁻¹
F(000)	680
Kristallgröße	0,15 x 0,065 x 0,035 mm
Θ-Bereich	1,69 to 24,99°
Indexbereich	-13<=h<=14, -13<=k<=14, -16<=l<=15
Reflexion gemessen/unabhängig	8532/5654 [R(int) = 0,0585]
Θ-Vollständigkeit = 24,99	98,9%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,707 und 0,514
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	5654/2/424
F ² -Anpassungstest	1,296
R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,1776, wR2 = 0,2764
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,2101, wR2 = 0,2900
Restelektronendichte	0,541 und -0,533 e.Å ⁻³

Tabelle 38: Positionsparameter und Standardabweichung der Verbindung **18**

	x	y	z	U (eq)
O(1)	5538(5)	8582(5)	565(5)	43(1)
O(2)	5613(5)	7428(6)	-324(5)	57(2)
O(3)	2698(5)	10075(5)	243(4)	39(1)
O(4)	-531(6)	10655(6)	1913(5)	55(2)
O(5)	989(5)	10787(6)	2383(5)	54(2)
N(1)	1870(6)	7376(6)	1168(5)	34(2)
N(2)	2621(6)	6952(5)	3116(5)	29(1)
N(3)	614(6)	5343(7)	2165(6)	46(2)
N(4)	-470(7)	8658(8)	4437(6)	59(2)
N(6)	5890(6)	5396(7)	1988(6)	46(2)
N(5)	2648(8)	7616(7)	5172(6)	57(2)
C(1)	311(7)	6416(7)	1364(6)	33(2)
C(2)	-907(8)	6967(8)	1210(8)	50(2)

C(3)	-1865(10)	6415(10)	1891(9)	69(3)
C(4)	-1564(9)	5341(9)	2712(8)	57(3)
C(5)	-338(9)	4841(9)	2822(8)	54(2)
C(6)	312(7)	7853(7)	3888(6)	34(2)
C(7)	23(8)	6875(8)	3983(6)	39(2)
C(8)	-1139(9)	6666(10)	4691(7)	56(3)
C(9)	-1927(9)	7466(10)	5279(8)	61(3)
C(11)	3161(11)	8169(10)	5468(8)	69(3)
C(10)	-1612(10)	8462(10)	5129(8)	72(3)
C(12)	4465(12)	7962(10)	5209(8)	67(3)
C(13)	5275(10)	7148(10)	4633(9)	69(3)
C(14)	4779(7)	6582(8)	4314(6)	41(2)
C(15)	3465(7)	6847(7)	4587(6)	35(2)
C(16)	6608(9)	4276(8)	1885(8)	57(3)
C(17)	6138(9)	3437(9)	1921(7)	54(2)
C(18)	4804(9)	3747(8)	2122(7)	49(2)
C(19)	4037(8)	4887(7)	2249(6)	42(2)
C(20)	4617(7)	5690(7)	2164(6)	34(2)
C(21)	981(7)	8515(7)	1375(6)	37(2)
C(22)	1466(7)	8996(7)	1951(6)	30(2)
C(23)	1600(7)	8120(7)	3133(6)	32(2)
C(24)	3148(7)	7510(7)	502(6)	34(2)
C(25)	3691(7)	7899(7)	1087(6)	33(2)
C(26)	3847(7)	6975(7)	2244(6)	32(2)
C(27)	2809(7)	9142(7)	1269(6)	33(2)
C(28)	5034(7)	8030(7)	427(6)	31(2)
C(29)	6938(9)	7417(13)	-953(9)	90(4)
C(30)	514(8)	10232(8)	2077(7)	43(2)
C(31)	141(10)	11936(10)	2603(12)	96(5)
C(32)	2890(7)	6263(7)	4213(6)	33(2)
C(33)	1429(8)	6936(8)	601(7)	43(2)
C(34)	5908(14)	128(11)	2785(11)	122(7)
C(35)	7247(13)	-625(15)	2412(13)	120(6)
O(6)	4593(15)	797(14)	3031(15)	231(8)

Tabelle 39: Bindungslängen [Å] der Verbindung **18** und ihre Standardabweichung

O(1)-C(28)	1,192(9)	N(6)-C(16)	1,339(11)	C(15)-C(32)	1,512(10)
O(2)-C(28)	1,334(9)	N(5)-C(15)	1,332(10)	C(16)-C(17)	1,359(13)
O(2)-C(29)	1,454(10)	N(5)-C(11)	1,345(12)	C(17)-C(18)	1,392(12)
O(3)-C(27)	1,423(9)	N(6)-C(20)	1,332(9)	C(18)-C(19)	1,379(11)
O(4)-C(30)	1,196(10)	C(1)-C(33)	1,522(10)	C(19)-C(20)	1,385(11)
O(5)-C(30)	1,321(10)	C(2)-C(3)	1,381(12)	C(20)-C(26)	1,512(11)
O(5)-C(31)	1,447(11)	C(3)-C(4)	1,366(14)	C(21)-C(22)	1,545(10)
N(1)-C(21)	1,441(10)	C(4)-C(5)	1,359(12)	C(22)-C(30)	1,521(11)
N(1)-C(33)	1,458(9)	C(6)-C(7)	1,350(11)	C(22)-C(27)	1,531(10)
N(1)-C(24)	1,459(9)	C(6)-C(23)	1,545(10)	C(22)-C(23)	1,567(10)
N(2)-C(23)	1,460(9)	C(7)-C(8)	1,388(11)	C(24)-C(25)	1,521(10)
N(2)-C(26)	1,472(9)	C(8)-C(9)	1,356(13)	C(25)-C(28)	1,521(10)
N(2)-C(32)	1,483(9)	C(9)-C(10)	1,363(14)	C(25)-C(27)	1,532(11)
N(3)-C(5)	1,337(11)	C(11)-C(12)	1,368(14)	C(25)-C(26)	1,560(10)
N(3)-C(1)	1,352(10)	C(12)-C(13)	1,362(15)	C(34)-O(6)	1,400(9)
N(4)-C(6)	1,325(10)	C(13)-C(14)	1,364(13)	C(34)-C(35)	1,473(9)
N(4)-C(10)	1,359(12)	C(14)-C(15)	1,366(10)	C(1)-C(2)	1,372(11)

Tabelle 40: Bindungswinkel [°] der Verbindung **18** und ihre Standardabweichung

C(28)-O(2)-C(29)	117,0(7)	N(5)-C(11)-C(12)	123,1(10)	N(1)-C(24)-C(25)	110,6(6)
C(30)-O(5)-C(31)	116,9(8)	N(4)-C(10)-C(9)	121,8(9)	C(28)-C(25)-C(24)	112,3(6)
C(21)-N(1)-C(33)	112,6(6)	C(13)-C(12)-C(11)	117,9(10)	C(28)-C(25)-C(27)	107,6(6)
C(21)-N(1)-C(24)	110,9(6)	C(12)-C(13)-C(14)	120,1(10)	C(24)-C(25)-C(27)	110,5(6)
C(33)-N(1)-C(24)	108,3(6)	C(13)-C(14)-C(15)	118,8(9)	C(28)-C(25)-C(26)	105,1(6)
C(23)-N(2)-C(26)	117,9(6)	N(5)-C(15)-C(14)	122,7(8)	C(24)-C(25)-C(26)	114,2(6)
C(23)-N(2)-C(32)	111,2(5)	N(5)-C(15)-C(32)	117,5(7)	C(27)-C(25)-C(26)	106,9(6)
C(26)-N(2)-C(32)	109,6(6)	C(14)-C(15)-C(32)	119,8(8)	N(2)-C(26)-C(20)	109,7(6)
C(5)-N(3)-C(1)	117,0(7)	N(6)-C(16)-C(17)	125,0(9)	N(2)-C(26)-C(25)	114,6(6)
C(6)-N(4)-C(10)	116,8(9)	C(16)-C(17)-C(18)	117,5(9)	C(20)-C(26)-C(25)	110,8(6)
C(20)-N(6)-C(16)	117,0(8)	C(19)-C(18)-C(17)	118,9(8)	O(3)-C(27)-C(22)	108,5(6)
C(15)-N(5)-C(11)	117,3(8)	C(18)-C(19)-C(20)	119,0(8)	O(3)-C(27)-C(25)	111,0(6)
N(3)-C(1)-C(2)	122,3(7)	N(6)-C(20)-C(19)	122,6(8)	C(22)-C(27)-C(25)	107,2(6)
N(3)-C(1)-C(33)	115,7(7)	N(6)-C(20)-C(26)	115,3(7)	O(1)-C(28)-O(2)	122,9(7)
C(2)-C(1)-C(33)	122,0(8)	C(19)-C(20)-C(26)	122,1(7)	O(1)-C(28)-C(25)	124,9(7)
C(1)-C(2)-C(3)	119,4(9)	N(1)-C(21)-C(22)	112,6(6)	O(2)-C(28)-C(25)	112,1(6)
C(4)-C(3)-C(2)	118,3(9)	C(30)-C(22)-C(27)	109,7(6)	O(4)-C(30)-O(5)	124,1(9)
C(5)-C(4)-C(3)	119,5(9)	C(30)-C(22)-C(21)	109,1(6)	O(4)-C(30)-C(22)	124,3(8)
N(3)-C(5)-C(4)	123,6(9)	C(27)-C(22)-C(21)	110,4(6)	O(5)-C(30)-C(22)	111,6(7)
N(4)-C(6)-C(7)	123,4(8)	C(30)-C(22)-C(23)	107,5(6)	N(2)-C(32)-C(15)	115,8(6)
N(4)-C(6)-C(23)	114,0(7)	C(27)-C(22)-C(23)	106,3(6)	N(1)-C(33)-C(1)	112,1(6)
C(7)-C(6)-C(23)	122,5(7)	C(21)-C(22)-C(23)	113,7(6)	O(6)-C(34)-C(35)	171,4(18)
C(6)-C(7)-C(8)	120,1(8)	N(2)-C(23)-C(6)	108,7(6)		
C(9)-C(8)-C(7)	116,8(9)	N(2)-C(23)-C(22)	113,2(6)		
C(8)-C(9)-C(10)	120,9(9)	C(6)-C(23)-C(22)	111,2(6)		

Tabelle 41: Kristallografische Daten des Komplexes [Cu10] (Re195m)

Identifikation	Re195m
Summenformel	C ₃₂ H ₃₄ N ₉ O ₁₁ Cu
Molmasse	784,22 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/c
Dimension der Elementarzellen	a = 13,830(8) Å α = 90° b = 11,464(7) Å β = 98,335(13)° c = 24,639(13) Å γ = 90°
Volumen	3865(4) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,348 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,632 mm ⁻¹
F(000)	1624
Kristallgröße	0,12 x 0,075 x 0,05 mm
Θ-Bereich	1,67 to 25,00°
Indexbereich	-16<=h<=13, -13<=k<=12, -28<=l<=29
Reflexion gemessen/unabhängig	19013/6783 [R(int) = 0,1916]
Θ-Vollständigkeit = 25,00	99,5%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,271 und 0,249
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	6783/14/438
F ² -Anpassungstest	0,912
R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0,1287, wR2 = 0,3153
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,2896, wR2 = 0,3710
Restelektronendichte	1,549 und -0,561 e.Å ⁻³

Tabelle 42: Positionsparameter und Standardabweichung des Komplexes [Cu10]

	x	y	z	U (eq)
Cu(1)	2855(1)	3819(1)	5926(1)	47(1)
N(1)	4127(7)	2952(9)	5650(4)	50(3)
N(2)	2161(7)	2771(9)	6392(4)	52(3)
N(3)	5074(8)	4801(9)	7632(3)	47(3)
N(4)	1874(7)	3691(12)	5281(4)	61(3)
N(5)	3285(7)	5532(9)	5772(3)	44(3)
N(6)	3864(6)	3897(9)	6615(3)	42(2)
N(7)	861(8)	3001(14)	4593(5)	81(4)
O(1)	5328(6)	6957(8)	6816(3)	57(2)
O(2)	6703(6)	5095(8)	6532(3)	60(3)
O(3)	6222(7)	5782(10)	5688(4)	82(3)
O(4)	2642(7)	7378(11)	7076(4)	105(4)
O(5)	4034(6)	7177(8)	7618(3)	64(3)

C(1)	4165(10)	2234(12)	5231(5)	52(3)
C(2)	4971(12)	1698(13)	5143(6)	67(4)
C(3)	5853(12)	1859(13)	5501(6)	69(4)
C(4)	5810(10)	2601(12)	5938(5)	55(3)
C(5)	4923(9)	3130(11)	5986(5)	44(3)
C(6)	1179(11)	2548(15)	6325(6)	83(5)
C(7)	767(12)	1844(18)	6716(7)	104(6)
C(8)	1404(12)	1460(15)	7166(8)	97(6)
C(9)	2361(11)	1721(14)	7247(6)	73(4)
C(10)	2734(8)	2388(11)	6852(5)	47(3)
C(11)	5593(11)	4707(12)	8145(6)	73(4)
C(12)	5150(14)	4608(14)	8610(5)	73(5)
C(13)	4199(14)	4542(13)	8550(5)	74(5)
C(14)	3607(11)	4538(12)	8020(5)	63(4)
C(15)	4139(10)	4722(10)	7587(5)	44(3)
C(16)	1527(10)	2732(17)	5026(6)	80(5)
C(17)	765(10)	4204(15)	4580(5)	66(4)
C(18)	1407(9)	4608(14)	4996(5)	51(4)
C(19)	1666(9)	5823(13)	5170(5)	64(4)
C(20)	2737(8)	6025(12)	5239(4)	49(3)
C(21)	3069(8)	6293(12)	6235(4)	51(3)
C(22)	3770(8)	2720(10)	6872(4)	42(3)
C(23)	4987(8)	5281(10)	6244(4)	40(3)
C(24)	4331(8)	5596(12)	5714(5)	48(3)
C(25)	4781(8)	6168(12)	6662(4)	41(3)
C(26)	4837(7)	4030(10)	6444(4)	38(3)
C(27)	3744(8)	6047(10)	6774(4)	42(3)
C(28)	3586(9)	4794(10)	7011(4)	40(3)
C(29)	6049(10)	5434(12)	6114(5)	54(3)
C(30)	7715(9)	5204(16)	6419(5)	83(5)
C(31)	3527(9)	6940(11)	7216(5)	44(3)
C(32)	2353(13)	8210(20)	7480(8)	151(10)
N(8)	7795(12)	4458(12)	9423(7)	186(9)
O(6)	7794(19)	4470(30)	8924(8)	328(15)
O(7)	7092(17)	4810(20)	9625(9)	274(12)
O(8)	8530(20)	4080(40)	9727(13)	540(30)
N(9)	732(9)	5248(11)	6903(6)	175(8)
O(9)	-92(15)	5560(30)	6982(10)	510(30)
O(10)	1330(12)	4883(15)	7293(6)	171(6)
O(11)	969(9)	5298(12)	6438(6)	133(5)

Tabelle 43: Bindungslängen [Å] des Komplexes [Cu₁₀] und die Standardabweichung

Cu(1)-N(4)	1,940(10)	O(1)-C(25)	1,205(14)	C(12)-C(13)	1,304(19)
Cu(1)-N(2)	1,999(11)	O(2)-C(29)	1,327(14)	C(13)-C(14)	1,437(18)
Cu(1)-N(6)	2,038(8)	C(18)-C(19)	1,486(18)	C(14)-C(15)	1,396(16)
Cu(1)-N(5)	2,102(10)	C(19)-C(20)	1,484(16)	C(15)-C(28)	1,514(14)
Cu(1)-N(1)	2,212(10)	C(21)-C(27)	1,536(14)	C(17)-C(18)	1,338(16)
N(1)-C(5)	1,294(13)	O(2)-C(30)	1,471(14)	C(23)-C(25)	1,503(16)
N(1)-C(1)	1,328(14)	O(3)-C(29)	1,180(14)	C(23)-C(24)	1,522(14)
N(2)-C(10)	1,358(14)	O(4)-C(31)	1,322(14)	C(23)-C(26)	1,540(15)
N(2)-C(6)	1,369(16)	O(4)-C(32)	1,476(16)	C(23)-C(29)	1,558(17)
N(3)-C(15)	1,285(14)	O(5)-C(31)	1,159(12)	C(25)-C(27)	1,505(16)
N(3)-C(11)	1,364(15)	C(1)-C(2)	1,318(17)	C(27)-C(31)	1,555(16)

N(4)-C(16)	1,322(18)	C(2)-C(3)	1,410(19)	C(27)-C(28)	1,577(16)
N(4)-C(18)	1,373(16)	C(3)-C(4)	1,381(17)	N(8)-O(7)	1,223(10)
N(5)-C(24)	1,477(14)	C(4)-C(5)	1,389(16)	N(8)-O(6)	1,229(10)
N(5)-C(21)	1,499(14)	C(5)-C(26)	1,547(16)	N(8)-O(8)	1,246(10)
N(5)-C(20)	1,527(13)	C(6)-C(7)	1,44(2)	N(9)-O(9)	1,235(13)
N(6)-C(26)	1,476(13)	C(7)-C(8)	1,38(2)	N(9)-O(11)	1,239(12)
N(6)-C(22)	1,503(14)	C(8)-C(9)	1,344(19)	N(9)-O(10)	1,245(12)
N(6)-C(28)	1,504(14)	C(9)-C(10)	1,394(17)		
N(7)-C(16)	1,341(16)	C(10)-C(22)	1,477(15)		
N(7)-C(17)	1,386(18)	C(11)-C(12)	1,38(2)		

Tabelle 44: Bindungswinkel [°] des Komplexes [Cu10] und die Standardabweichung

N(4)-Cu(1)-N(2)	95,1(4)	C(29)-O(2)-C(30)	112,9(10)	C(25)-C(23)-C(26)	111,3(9)
N(4)-Cu(1)-N(6)	177,8(5)	C(31)-O(4)-C(32)	113,7(11)	C(24)-C(23)-C(26)	113,9(10)
N(2)-Cu(1)-N(6)	82,9(4)	C(2)-C(1)-N(1)	123,2(12)	C(25)-C(23)-C(29)	110,1(10)
N(4)-Cu(1)-N(5)	96,0(5)	C(1)-C(2)-C(3)	120,8(13)	C(24)-C(23)-C(29)	105,0(9)
N(2)-Cu(1)-N(5)	146,8(4)	C(4)-C(3)-C(2)	115,9(14)	C(26)-C(23)-C(29)	110,2(9)
N(6)-Cu(1)-N(5)	86,1(4)	C(3)-C(4)-C(5)	118,3(13)	N(5)-C(24)-C(23)	112,0(9)
N(4)-Cu(1)-N(1)	101,9(4)	N(1)-C(5)-C(4)	123,9(12)	O(1)-C(25)-C(23)	123,4(11)
N(2)-Cu(1)-N(1)	112,1(4)	N(1)-C(5)-C(26)	115,1(10)	O(1)-C(25)-C(27)	125,6(11)
N(6)-Cu(1)-N(1)	78,3(4)	C(4)-C(5)-C(26)	121,0(10)	C(23)-C(25)-C(27)	110,1(11)
N(5)-Cu(1)-N(1)	96,1(4)	N(2)-C(6)-C(7)	120,5(14)	N(6)-C(26)-C(23)	111,0(9)
C(5)-N(1)-C(1)	118,0(11)	C(8)-C(7)-C(6)	116,7(15)	N(6)-C(26)-C(5)	108,0(8)
C(5)-N(1)-Cu(1)	111,9(8)	C(9)-C(8)-C(7)	123,1(16)	C(23)-C(26)-C(5)	111,1(9)
C(1)-N(1)-Cu(1)	129,9(8)	C(8)-C(9)-C(10)	118,3(14)	C(25)-C(27)-C(21)	107,5(9)
C(10)-N(2)-C(6)	119,2(12)	N(2)-C(10)-C(9)	122,1(12)	C(25)-C(27)-C(31)	110,7(10)
C(10)-N(2)-Cu(1)	113,8(8)	N(2)-C(10)-C(22)	112,9(10)	C(21)-C(27)-C(31)	109,3(9)
C(6)-N(2)-Cu(1)	126,4(10)	C(9)-C(10)-C(22)	125,0(11)	C(25)-C(27)-C(28)	109,8(9)
C(15)-N(3)-C(11)	117,5(11)	N(3)-C(11)-C(12)	122,5(14)	C(21)-C(27)-C(28)	112,9(9)
C(16)-N(4)-C(18)	106,4(11)	C(13)-C(12)-C(11)	118,2(14)	C(31)-C(27)-C(28)	106,8(9)
C(16)-N(4)-Cu(1)	127,9(11)	C(12)-C(13)-C(14)	122,4(14)	N(6)-C(28)-C(15)	115,4(9)
C(18)-N(4)-Cu(1)	125,7(10)	C(15)-C(14)-C(13)	113,5(13)	N(6)-C(28)-C(27)	108,7(8)
C(24)-N(5)-C(21)	110,5(9)	N(3)-C(15)-C(14)	125,5(11)	C(15)-C(28)-C(27)	108,6(9)
C(24)-N(5)-C(20)	105,6(8)	N(3)-C(15)-C(28)	116,2(11)	O(3)-C(29)-O(2)	125,9(13)
C(21)-N(5)-C(20)	108,1(9)	C(14)-C(15)-C(28)	118,3(11)	O(3)-C(29)-C(23)	122,7(12)
C(24)-N(5)-Cu(1)	111,8(7)	N(4)-C(16)-N(7)	110,3(16)	O(2)-C(29)-C(23)	111,3(11)
C(21)-N(5)-Cu(1)	108,3(7)	C(18)-C(17)-N(7)	106,0(14)	O(5)-C(31)-O(4)	123,8(11)
C(20)-N(5)-Cu(1)	112,5(7)	C(17)-C(18)-N(4)	109,8(14)	O(5)-C(31)-C(27)	126,7(11)
C(26)-N(6)-C(22)	110,5(8)	C(17)-C(18)-C(19)	130,7(15)	O(4)-C(31)-C(27)	109,4(10)
C(26)-N(6)-C(28)	116,3(9)	N(4)-C(18)-C(19)	119,6(11)	O(7)-N(8)-O(6)	121,2(9)
C(22)-N(6)-C(28)	107,2(8)	C(20)-C(19)-C(18)	111,9(11)	O(7)-N(8)-O(8)	119,7(9)
C(26)-N(6)-Cu(1)	108,0(6)	C(19)-C(20)-N(5)	113,8(9)	O(6)-N(8)-O(8)	119,0(8)
C(22)-N(6)-Cu(1)	102,7(6)	N(5)-C(21)-C(27)	112,8(9)	O(9)-N(9)-O(11)	120,4(7)
C(28)-N(6)-Cu(1)	111,2(7)	C(10)-C(22)-N(6)	111,1(9)	O(9)-N(9)-O(10)	120,0(7)
C(16)-N(7)-C(17)	107,5(14)	C(25)-C(23)-C(24)	106,2(9)	O(11)-N(9)-O(10)	119,6(7)

Tabelle 45: Kristallografische Daten des Komplexes [Cu11] (Ro7)

Identifikation	Ro7
Summenformel	C ₃₅ H ₃₅ N ₉ O ₁₂ Cu
Molmasse	835,24 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/n
Dimension der Elementarzellen	a = 13,242(5) Å α = 90° b = 17,971(7) Å β = 91,975(6)° c = 15,650(6) Å γ = 90°
Volumen	3722(2) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,491 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,663 mm ⁻¹
F(000)	1724
Kristallgröße	0,47 x 0,23 x 0,21 mm
Θ-Bereich	1,73 to 17,56°
Indexbereich	-9<=h<=11, -14<=k<=15, -13<=l<=13
Reflexion gemessen/unabhängig	8837/2377 [R(int) = 0,0381]
Θ-Vollständigkeit = 17,56	99,7%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,261 und 0,230
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	2377/0/494
F ² -Anpassungstest	1,325
R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0860, wR2 = 0,2584
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,0961, wR2 = 0,2732
Restelektronendichte	1,510 und -1,009 e.Å ⁻³

Tabelle 46: Positionsparameter und Standardabweichung des Komplexes [Cu11]

	x	y	z	U (eq)
Cu	9236(1)	3377(1)	7807(1)	43(1)
N(1)	7707(6)	3651(5)	7930(5)	37(3)
N(2)	8813(7)	2723(5)	6798(5)	36(3)
N(3)	8806(9)	5249(6)	9114(6)	41(3)
N(4)	9475(10)	4294(6)	8420(6)	38(3)
N(5)	10570(7)	2863(5)	7738(8)	39(3)
N(6)	8766(10)	2602(5)	8924(6)	38(3)
N(7)	5499(13)	3785(7)	7369(6)	62(3)
N(8)	10827(17)	4198(10)	6210(13)	133(7)
N(9)	6772(12)	6132(8)	10012(7)	63(3)
O(1)	6592(13)	3517(10)	4934(12)	189(7)
O(2)	6686(16)	4440(15)	5584(14)	240(9)

O(3)	5973(7)	2436(5)	6179(5)	58(2)
O(4)	6846(7)	1068(6)	7566(5)	65(3)
O(5)	5650(8)	1866(5)	7987(5)	61(3)
O(6)	11631(14)	4314(16)	6530(13)	310(20)
O(7)	10624(11)	3868(9)	5504(10)	157(6)
O(8)	10005(11)	4305(6)	6601(8)	112(4)
O(9)	6126(9)	6505(7)	10419(7)	100(4)
O(11)	7631(8)	6386(6)	9946(6)	74(3)
O(10)	6507(8)	5552(7)	9635(8)	97(4)
C(1)	9809(11)	5414(9)	9050(7)	33(3)
C(2)	10238(11)	4822(8)	8621(7)	37(3)
C(3)	11286(12)	4832(8)	8448(7)	45(3)
C(4)	11817(9)	5439(9)	8735(8)	49(3)
C(5)	11359(13)	6033(8)	9160(8)	52(4)
C(6)	10345(13)	6024(8)	9328(7)	45(3)
C(7)	10630(10)	2410(7)	7075(8)	38(3)
C(8)	11461(12)	1986(8)	6932(8)	57(4)
C(9)	12276(11)	2030(9)	7533(12)	81(5)
C(10)	12232(10)	2503(8)	8232(9)	64(4)
C(11)	11358(12)	2910(7)	8311(8)	50(4)
C(12)	7771(14)	2577(6)	8938(8)	45(3)
C(13)	7244(9)	2237(8)	9571(10)	47(3)
C(14)	7779(13)	1898(8)	10230(9)	63(4)
C(15)	8837(15)	1921(8)	10194(10)	74(4)
C(16)	9293(10)	2280(7)	9539(10)	45(3)
C(17)	6209(11)	4297(10)	7257(7)	50(4)
C(18)	5981(13)	5045(10)	7236(10)	95(6)
C(19)	4990(20)	5265(11)	7361(14)	125(7)
C(20)	4264(13)	4749(18)	7443(10)	100(6)
C(21)	4543(18)	4000(13)	7456(9)	83(5)
C(22)	6760(30)	4770(20)	4640(30)	320(20)
C(23)	6746(12)	3789(11)	5608(11)	90(5)
C(24)	7212(8)	3435(6)	6367(7)	39(3)
C(25)	6624(10)	2739(7)	6620(7)	43(3)
C(26)	7133(8)	2379(6)	7392(7)	34(3)
C(27)	6529(11)	1689(9)	7652(8)	45(4)
C(28)	5050(10)	1252(8)	8281(9)	78(4)
C(29)	7241(9)	3997(6)	7124(7)	42(3)
C(30)	7197(8)	2923(6)	8166(7)	39(3)
C(31)	9752(8)	2439(7)	6439(7)	44(3)
C(32)	8172(9)	2101(7)	7103(7)	43(3)
C(33)	7685(8)	4185(7)	8654(7)	42(3)
C(34)	8280(9)	3158(7)	6114(7)	46(3)
C(35)	8659(10)	4595(8)	8729(7)	32(3)
O(12)	10921(7)	991(6)	5076(7)	108(4)

Tabelle 47: Bindungslängen [Å] des Komplexes [Cu11] und die Standardabweichung

Cu-N(4)	1,927(10)	O(5)-C(27)	1,332(15)	C(18)-H(18A)	0,9300
Cu-N(5)	2,000(9)	O(5)-C(28)	1,444(15)	C(19)-C(20)	1,34(2)
Cu-N(2)	2,033(8)	C(1)-C(6)	1,368(16)	C(19)-H(19A)	0,9300
Cu-N(1)	2,098(9)	C(1)-C(2)	1,390(15)	C(20)-C(21)	1,40(2)
Cu-N(6)	2,335(10)	C(2)-C(3)	1,423(16)	C(20)-H(20A)	0,9300
N(1)-C(33)	1,485(13)	C(3)-C(4)	1,365(15)	C(21)-H(21A)	0,9300

N(1)-C(29)	1,518(13)	C(3)-H(3B)	0,9300	C(22)-H(22A)	0,9600
N(1)-C(30)	1,524(14)	C(4)-C(5)	1,407(17)	C(22)-H(22B)	0,9600
N(2)-C(31)	1,473(13)	C(4)-H(4A)	0,9300	C(22)-H(22C)	0,9600
N(2)-C(34)	1,485(13)	C(5)-C(6)	1,377(16)	C(23)-C(24)	1,465(19)
N(2)-C(32)	1,491(14)	C(5)-H(5A)	0,9300	C(24)-C(25)	1,532(16)
N(3)-C(35)	1,332(13)	C(6)-H(6A)	0,9300	C(24)-C(29)	1,556(15)
N(3)-C(1)	1,369(13)	C(7)-C(8)	1,365(15)	C(24)-C(34)	1,563(15)
N(3)-H(3A)	0,8600	C(7)-C(31)	1,506(15)	C(25)-C(26)	1,508(16)
N(4)-C(35)	1,316(13)	C(8)-C(9)	1,409(17)	C(26)-C(27)	1,537(16)
N(4)-C(2)	1,413(14)	C(8)-H(8A)	0,9300	C(26)-C(32)	1,547(15)
N(5)-C(7)	1,322(13)	C(9)-C(10)	1,388(18)	C(26)-C(30)	1,557(14)
N(5)-C(11)	1,354(13)	C(9)-H(9A)	0,9300	C(28)-H(28A)	0,9600
N(6)-C(16)	1,305(14)	C(10)-C(11)	1,379(16)	C(28)-H(28B)	0,9600
N(6)-C(12)	1,319(14)	C(10)-H(10A)	0,9300	C(28)-H(28C)	0,9600
N(7)-C(17)	1,331(16)	C(11)-H(11A)	0,9300	C(29)-H(29A)	0,9800
N(7)-C(21)	1,33(2)	C(12)-C(13)	1,374(16)	C(30)-H(30A)	0,9800
N(8)-O(6)	1,18(2)	C(12)-C(30)	1,537(16)	C(31)-H(31A)	0,9700
N(8)-O(7)	1,27(2)	C(13)-C(14)	1,373(16)	C(31)-H(31B)	0,9700
N(8)-O(8)	1,282(18)	C(13)-H(13A)	0,9300	C(32)-H(32A)	0,9700
N(9)-O(11)	1,233(13)	C(14)-C(15)	1,405(18)	C(32)-H(32B)	0,9700
N(9)-O(10)	1,242(14)	C(14)-H(14A)	0,9300	C(33)-C(35)	1,486(15)
N(9)-O(9)	1,275(14)	C(15)-C(16)	1,370(17)	C(33)-H(33A)	0,9700
O(1)-C(23)	1,175(19)	C(15)-H(15A)	0,9300	C(33)-H(33B)	0,9700
O(2)-C(23)	1,17(2)	C(16)-H(16A)	0,9300	C(34)-H(34A)	0,9700
O(2)-C(22)	1,60(4)	C(17)-C(18)	1,378(19)	C(34)-H(34B)	0,9700
O(3)-C(25)	1,215(12)	C(17)-C(29)	1,491(17)		
O(4)-C(27)	1,201(14)	C(18)-C(19)	1,39(2)		

Tabelle 48: Bindungswinkel [°] des Komplexes [Cu11] und die Standardabweichung

N(4)-Cu-N(2)	156,6(4)	N(5)-C(7)-C(8)	122,9(11)	O(3)-C(25)-C(26)	123,5(11)
N(5)-Cu-N(2)	84,9(4)	N(5)-C(7)-C(31)	115,6(12)	O(3)-C(25)-C(24)	125,2(10)
N(4)-Cu-N(1)	84,0(4)	C(8)-C(7)-C(31)	121,3(13)	C(26)-C(25)-C(24)	109,9(11)
N(5)-Cu-N(1)	166,0(4)	C(7)-C(8)-C(9)	117,5(12)	C(25)-C(26)-C(27)	109,6(10)
N(2)-Cu-N(1)	88,1(4)	C(7)-C(8)-H(8A)	121,3	C(25)-C(26)-C(32)	106,4(9)
N(4)-Cu-N(6)	100,4(4)	C(9)-C(8)-H(8A)	121,3	C(27)-C(26)-C(32)	107,0(10)
N(5)-Cu-N(6)	91,3(4)	C(10)-C(9)-C(8)	120,6(12)	C(25)-C(26)-C(30)	111,4(9)
N(2)-Cu-N(6)	99,4(4)	C(10)-C(9)-H(9A)	119,7	C(27)-C(26)-C(30)	108,4(9)
N(1)-Cu-N(6)	77,8(4)	C(8)-C(9)-H(9A)	119,7	C(32)-C(26)-C(30)	113,9(8)
C(33)-N(1)-C(29)	110,6(8)	C(11)-C(10)-C(9)	117,0(11)	O(4)-C(27)-O(5)	125,3(12)
C(33)-N(1)-C(30)	110,4(8)	C(11)-C(10)-H(10A)	121,5	O(4)-C(27)-C(26)	122,3(13)
C(29)-N(1)-C(30)	112,4(8)	C(9)-C(10)-H(10A)	121,5	O(5)-C(27)-C(26)	112,4(12)
C(33)-N(1)-Cu	105,4(6)	N(5)-C(11)-C(10)	122,5(11)	O(5)-C(28)-H(28A)	109,5
C(29)-N(1)-Cu	112,7(7)	N(5)-C(11)-H(11A)	118,8	O(5)-C(28)-H(28B)	109,5
C(30)-N(1)-Cu	104,9(6)	C(10)-C(11)-H(11A)	118,8	H(28A)-C(28)-H(28B)	109,5
C(31)-N(2)-C(34)	107,1(8)	N(6)-C(12)-C(13)	124,0(11)	O(5)-C(28)-H(28C)	109,5
C(31)-N(2)-C(32)	111,1(9)	N(6)-C(12)-C(30)	116,1(14)	H(28A)-C(28)-H(28C)	109,5
C(34)-N(2)-C(32)	111,4(8)	C(13)-C(12)-C(30)	119,8(15)	H(28B)-C(28)-H(28C)	109,5
C(31)-N(2)-Cu	106,4(6)	C(14)-C(13)-C(12)	118,5(11)	C(17)-C(29)-N(1)	112,4(9)
C(34)-N(2)-Cu	111,5(6)	C(14)-C(13)-H(13A)	120,8	C(17)-C(29)-C(24)	110,0(9)
C(32)-N(2)-Cu	109,2(6)	C(12)-C(13)-H(13A)	120,8	N(1)-C(29)-C(24)	111,5(8)
C(35)-N(3)-C(1)	106,6(10)	C(13)-C(14)-C(15)	116,5(12)	C(17)-C(29)-H(29A)	107,6
C(35)-N(3)-H(3A)	126,7	C(13)-C(14)-H(14A)	121,7	N(1)-C(29)-H(29A)	107,6
C(1)-N(3)-H(3A)	126,7	C(15)-C(14)-H(14A)	121,7	C(24)-C(29)-H(29A)	107,6

C(35)-N(4)-C(2)	103,4(9)	C(16)-C(15)-C(14)	120,7(12)	N(1)-C(30)-C(12)	109,1(9)
C(35)-N(4)-Cu	114,3(10)	C(16)-C(15)-H(15A)	119,7	N(1)-C(30)-C(26)	111,3(9)
C(2)-N(4)-Cu	142,1(11)	C(14)-C(15)-H(15A)	119,7	C(12)-C(30)-C(26)	111,7(9)
C(7)-N(5)-C(11)	119,5(10)	N(6)-C(16)-C(15)	121,5(12)	N(1)-C(30)-H(30A)	108,2
C(7)-N(5)-Cu	113,8(9)	N(6)-C(16)-H(16A)	119,3	C(12)-C(30)-H(30A)	108,2
C(11)-N(5)-Cu	126,6(10)	C(15)-C(16)-H(16A)	119,3	C(26)-C(30)-H(30A)	108,2
C(16)-N(6)-C(12)	118,8(10)	N(7)-C(17)-C(18)	121,5(12)	N(2)-C(31)-C(7)	113,7(9)
C(16)-N(6)-Cu	131,8(11)	N(7)-C(17)-C(29)	115,0(15)	N(2)-C(31)-H(31A)	108,8
C(12)-N(6)-Cu	109,0(10)	C(18)-C(17)-C(29)	123,4(16)	C(7)-C(31)-H(31A)	108,8
C(17)-N(7)-C(21)	119,3(13)	C(17)-C(18)-C(19)	118,7(15)	N(2)-C(31)-H(31B)	108,8
O(6)-N(8)-O(7)	127,7(19)	C(17)-C(18)-H(18A)	120,7	C(7)-C(31)-H(31B)	108,8
O(6)-N(8)-O(8)	122,7(19)	C(19)-C(18)-H(18A)	120,7	H(31A)-C(31)-H(31B)	107,7
O(7)-N(8)-O(8)	109(2)	C(20)-C(19)-C(18)	119,9(15)	N(2)-C(32)-C(26)	111,9(9)
O(11)-N(9)-O(10)	121,2(14)	C(20)-C(19)-H(19A)	120,0	N(2)-C(32)-H(32A)	109,2
O(11)-N(9)-O(9)	118,9(13)	C(18)-C(19)-H(19A)	120,0	C(26)-C(32)-H(32A)	109,2
O(10)-N(9)-O(9)	119,6(14)	C(19)-C(20)-C(21)	118,5(15)	N(2)-C(32)-H(32B)	109,2
C(23)-O(2)-C(22)	113(3)	C(19)-C(20)-H(20A)	120,8	C(26)-C(32)-H(32B)	109,2
C(27)-O(5)-C(28)	116,2(10)	C(21)-C(20)-H(20A)	120,8	H(32A)-C(32)-H(32B)	107,9
C(6)-C(1)-N(3)	130,1(16)	N(7)-C(21)-C(20)	122,0(15)	N(1)-C(33)-C(35)	109,9(9)
C(6)-C(1)-C(2)	123,4(13)	N(7)-C(21)-H(21A)	119,0	N(1)-C(33)-H(33A)	109,7
N(3)-C(1)-C(2)	106,4(12)	C(20)-C(21)-H(21A)	119,0	C(35)-C(33)-H(33A)	109,7
C(1)-C(2)-N(4)	108,7(12)	O(2)-C(22)-H(22A)	109,5	N(1)-C(33)-H(33B)	109,7
C(1)-C(2)-C(3)	119,9(13)	O(2)-C(22)-H(22B)	109,5	C(35)-C(33)-H(33B)	109,7
N(4)-C(2)-C(3)	131,4(14)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109,5	H(33A)-C(33)-H(33B)	108,2
C(4)-C(3)-C(2)	116,3(11)	O(2)-C(22)-H(22C)	109,5	N(2)-C(34)-C(24)	113,3(9)
C(4)-C(3)-H(3B)	121,9	H(22A)-C(22)-H(22C)	109,5	N(2)-C(34)-H(34A)	108,9
C(2)-C(3)-H(3B)	121,9	H(22B)-C(22)-H(22C)	109,5	C(24)-C(34)-H(34A)	108,9
C(3)-C(4)-C(5)	122,4(11)	O(2)-C(23)-O(1)	112(2)	N(2)-C(34)-H(34B)	108,9
C(3)-C(4)-H(4A)	118,8	O(2)-C(23)-C(24)	119(2)	C(24)-C(34)-H(34B)	108,9
C(5)-C(4)-H(4A)	118,8	O(1)-C(23)-C(24)	127,1(19)	H(34A)-C(34)-H(34B)	107,7
C(6)-C(5)-C(4)	121,4(11)	C(23)-C(24)-C(25)	111,2(10)	N(4)-C(35)-N(3)	114,8(10)
C(6)-C(5)-H(5A)	119,3	C(23)-C(24)-C(29)	109,5(11)	N(4)-C(35)-C(33)	119,2(13)
C(4)-C(5)-H(5A)	119,3	C(25)-C(24)-C(29)	109,5(9)	N(3)-C(35)-C(33)	125,9(14)
C(1)-C(6)-C(5)	116,6(12)	C(23)-C(24)-C(34)	106,9(10)		
C(1)-C(6)-H(6A)	121,7	C(25)-C(24)-C(34)	106,1(9)		
C(5)-C(6)-H(6A)	121,7	C(29)-C(24)-C(34)	113,6(9)		

Tabelle 49: Kristallografische Daten des Komplexes [Cu**12a**] (Re193m)

Identifikation	Re193m
Summenformel	C ₃₁ H ₃₇ N ₁₀ O ₁₂ Cu
Molmasse	805,25 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/c
Dimension der Elementarzellen	a = 18,856(8) Å α = 90° b = 14,259(5) Å β = 98,653(7)° c = 12,464(5) Å γ = 90°
Volumen	3313(2) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,614 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,742 mm ⁻¹
F(000)	1672
Kristallgröße	0,48 x 0,32 x 0,28 mm
Θ-Bereich	1,09 to 30,00°
Indexbereich	-24<=h<=24, -15<=k<=20, -17<=l<=16
Reflexion gemessen/unabhängig	21494/8680 [R(int) = 0,0515]
Θ-Vollständigkeit = 30,00	89,8%
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,310 und 0,224
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	8680/2/495
F ² -Anpassungstest	1,170
R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0,0829, wR2 = 0,1915
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,1102, wR2 = 0,2020
Restelektronendichte	0,693 und -0,627 e.Å ⁻³

Tabelle 50: Positionsparameter und Standardabweichung des Komplexes [Cu**12a**]

	x	y	z	U (eq)
Cu(1)	2424(1)	5465(1)	9882(1)	35(1)
N(1)	1944(2)	6225(2)	8630(3)	40(1)
N(2)	2758(2)	6389(2)	11053(3)	38(1)
N(3)	1294(2)	5284(2)	10455(3)	39(1)
N(4)	834(2)	4467(2)	11690(3)	43(1)
N(5)	3855(2)	5300(2)	10208(3)	42(1)
N(6)	4486(2)	4688(3)	11673(3)	44(1)
N(7)	2361(2)	4394(2)	8779(2)	32(1)
N(8)	2635(2)	4467(2)	11075(2)	29(1)
N(9)	3640(2)	108(3)	10433(4)	58(1)
N(10)	1536(3)	5381(4)	4337(4)	74(1)
O(1)	4175(2)	2404(2)	10795(3)	50(1)

O(2)	4119(2)	2627(2)	9015(3)	58(1)
O(3)	1183(2)	2159(2)	10914(2)	50(1)
O(4)	689(2)	2670(2)	9287(3)	51(1)
O(5)	2428(2)	1997(2)	9121(2)	39(1)
O(6)	2658(2)	2106(2)	11003(2)	39(1)
O(7)	3487(2)	597(3)	9598(3)	75(1)
O(8)	3540(3)	397(3)	11314(4)	86(1)
O(9)	3947(3)	-648(3)	10353(4)	86(1)
O(10)	922(3)	5664(4)	4242(4)	105(2)
O(11)	1668(4)	4592(4)	4702(7)	159(3)
O(12)	2012(5)	5832(5)	4132(9)	205(5)
C(1)	1609(3)	7056(3)	8666(4)	50(1)
C(2)	1146(3)	7407(3)	7802(4)	59(1)
C(3)	993(3)	6879(4)	6877(4)	59(1)
C(4)	1318(3)	6014(3)	6826(3)	51(1)
C(5)	1802(2)	5721(3)	7707(3)	39(1)
C(6)	2906(2)	7314(3)	10940(4)	48(1)
C(7)	3202(3)	7856(3)	11802(4)	58(1)
C(8)	3360(3)	7450(3)	12808(4)	59(1)
C(9)	3240(2)	6503(3)	12935(4)	50(1)
C(10)	2932(2)	5997(3)	12036(3)	36(1)
C(11)	695(2)	5740(3)	10709(4)	48(1)
C(12)	412(2)	5251(3)	11460(4)	53(1)
C(13)	1355(2)	4524(3)	11065(3)	34(1)
C(14)	4841(3)	5478(3)	11402(4)	54(1)
C(15)	4448(3)	5834(3)	10515(4)	54(1)
C(16)	3890(2)	4614(3)	10920(3)	35(1)
C(17)	2229(2)	4837(3)	7685(3)	40(1)
C(18)	1749(2)	3780(2)	8931(3)	32(1)
C(19)	3020(2)	3812(3)	8835(3)	34(1)
C(20)	3179(2)	3284(2)	9913(3)	31(1)
C(21)	3874(2)	2729(3)	9834(4)	39(1)
C(22)	2752(2)	4976(3)	12148(3)	36(1)
C(23)	3300(2)	3915(2)	10943(3)	31(1)
C(24)	2543(2)	2596(2)	10024(3)	32(1)
C(25)	1975(2)	3861(2)	11034(3)	30(1)
C(26)	1870(2)	3236(2)	10008(3)	29(1)
C(27)	1181(2)	2647(3)	10013(3)	35(1)
C(28)	544(3)	1588(4)	10948(5)	68(2)
C(29)	4823(2)	1847(4)	10807(5)	65(1)
C(30)	4708(3)	4099(4)	12624(4)	67(1)
C(31)	735(3)	3754(4)	12503(5)	69(2)

Tabelle 51: Bindungslängen [Å] des Komplexes [Cu12a] und die Standardabweichung

Cu(1)-N(2)	1,997(3)	N(7)-C(17)	1,489(5)	C(4)-C(5)	1,383(6)
Cu(1)-N(1)	2,000(3)	N(8)-C(25)	1,509(4)	C(5)-C(17)	1,498(6)
Cu(1)-N(7)	2,046(3)	N(8)-C(22)	1,509(4)	C(6)-C(7)	1,371(6)
Cu(1)-N(8)	2,054(3)	N(8)-C(23)	1,509(5)	C(7)-C(8)	1,372(7)
Cu(1)-N(3)	2,362(4)	N(9)-O(8)	1,214(5)	C(8)-C(9)	1,383(7)
N(1)-C(1)	1,347(5)	N(9)-O(9)	1,236(5)	C(9)-C(10)	1,385(6)
N(1)-C(5)	1,349(5)	N(9)-O(7)	1,250(6)	C(10)-C(22)	1,505(5)
N(2)-C(10)	1,341(5)	N(10)-O(12)	1,163(8)	C(11)-C(12)	1,340(7)
N(2)-C(6)	1,359(5)	N(10)-O(10)	1,216(6)	C(13)-C(25)	1,508(5)

N(3)-C(13)	1,320(5)	N(10)-O(11)	1,225(7)	C(14)-C(15)	1,335(7)
N(3)-C(11)	1,380(5)	O(1)-C(21)	1,329(5)	C(16)-C(23)	1,498(5)
N(4)-C(13)	1,345(5)	O(1)-C(29)	1,457(5)	C(18)-C(26)	1,537(5)
N(4)-C(12)	1,377(6)	O(2)-C(21)	1,191(5)	C(19)-C(20)	1,530(5)
N(4)-C(31)	1,467(6)	O(3)-C(27)	1,320(5)	C(20)-C(21)	1,546(5)
N(5)-C(16)	1,315(5)	O(3)-C(28)	1,460(5)	C(20)-C(23)	1,557(5)
N(5)-C(15)	1,359(5)	O(4)-C(27)	1,196(5)	C(20)-C(24)	1,573(5)
N(6)-C(16)	1,355(5)	O(5)-C(24)	1,403(4)	C(24)-C(26)	1,560(5)
N(6)-C(14)	1,379(6)	O(6)-C(24)	1,395(4)	C(25)-C(26)	1,548(5)
N(6)-C(30)	1,462(6)	C(1)-C(2)	1,374(6)	C(26)-C(27)	1,549(5)
N(7)-C(18)	1,482(5)	C(2)-C(3)	1,371(7)		
N(7)-C(19)	1,487(5)	C(3)-C(4)	1,383(7)		

Tabelle 52: Bindungswinkel [°] des Komplexes [Cu**12a**] und die Standardabweichung

N(2)-Cu(1)-N(1)	105,63(14)	C(25)-N(8)-Cu(1)	107,6(2)	N(7)-C(17)-C(5)	110,9(3)
N(2)-Cu(1)-N(7)	164,52(13)	C(22)-N(8)-Cu(1)	107,2(2)	N(7)-C(18)-C(26)	113,2(3)
N(1)-Cu(1)-N(7)	84,64(13)	C(23)-N(8)-Cu(1)	110,8(2)	N(7)-C(19)-C(20)	111,6(3)
N(2)-Cu(1)-N(8)	85,53(13)	O(8)-N(9)-O(9)	120,5(5)	C(19)-C(20)-C(21)	104,6(3)
N(1)-Cu(1)-N(8)	162,83(13)	O(8)-N(9)-O(7)	121,1(5)	C(19)-C(20)-C(23)	115,2(3)
N(7)-Cu(1)-N(8)	87,38(12)	O(9)-N(9)-O(7)	118,1(5)	C(21)-C(20)-C(23)	109,2(3)
N(2)-Cu(1)-N(3)	92,91(12)	O(12)-N(10)-O(10)	123,3(7)	C(19)-C(20)-C(24)	109,4(3)
N(1)-Cu(1)-N(3)	88,36(13)	O(12)-N(10)-O(11)	118,0(7)	C(21)-C(20)-C(24)	110,6(3)
N(7)-Cu(1)-N(3)	99,03(12)	O(10)-N(10)-O(11)	118,6(6)	C(23)-C(20)-C(24)	107,8(3)
N(8)-Cu(1)-N(3)	77,89(11)	C(21)-O(1)-C(29)	116,3(4)	O(2)-C(21)-O(1)	124,3(4)
C(1)-N(1)-C(5)	117,6(4)	C(27)-O(3)-C(28)	114,9(3)	O(2)-C(21)-C(20)	123,9(4)
C(1)-N(1)-Cu(1)	127,6(3)	N(1)-C(1)-C(2)	122,7(5)	O(1)-C(21)-C(20)	111,8(3)
C(5)-N(1)-Cu(1)	112,7(3)	C(3)-C(2)-C(1)	119,2(4)	C(10)-C(22)-N(8)	112,8(3)
C(10)-N(2)-C(6)	118,3(4)	C(2)-C(3)-C(4)	119,3(4)	C(16)-C(23)-N(8)	106,6(3)
C(10)-N(2)-Cu(1)	113,6(2)	C(5)-C(4)-C(3)	118,5(5)	C(16)-C(23)-C(20)	112,6(3)
C(6)-N(2)-Cu(1)	127,7(3)	N(1)-C(5)-C(4)	122,6(4)	N(8)-C(23)-C(20)	111,8(3)
C(13)-N(3)-C(11)	104,9(4)	N(1)-C(5)-C(17)	115,2(3)	O(6)-C(24)-O(5)	112,5(3)
C(13)-N(3)-Cu(1)	105,0(2)	C(4)-C(5)-C(17)	122,2(4)	O(6)-C(24)-C(26)	108,9(3)
C(11)-N(3)-Cu(1)	145,6(3)	N(2)-C(6)-C(7)	122,1(4)	O(5)-C(24)-C(26)	108,6(3)
C(13)-N(4)-C(12)	106,3(4)	C(6)-C(7)-C(8)	119,0(4)	O(6)-C(24)-C(20)	111,7(3)
C(13)-N(4)-C(31)	128,4(4)	C(7)-C(8)-C(9)	120,0(4)	O(5)-C(24)-C(20)	109,7(3)
C(12)-N(4)-C(31)	125,2(4)	C(8)-C(9)-C(10)	118,2(5)	C(26)-C(24)-C(20)	105,3(3)
C(16)-N(5)-C(15)	105,7(4)	N(2)-C(10)-C(9)	122,4(4)	C(13)-C(25)-N(8)	106,2(3)
C(16)-N(6)-C(14)	106,1(4)	N(2)-C(10)-C(22)	117,4(3)	C(13)-C(25)-C(26)	112,3(3)
C(16)-N(6)-C(30)	128,6(4)	C(9)-C(10)-C(22)	120,1(4)	N(8)-C(25)-C(26)	111,1(3)
C(14)-N(6)-C(30)	125,3(4)	C(12)-C(11)-N(3)	110,0(4)	C(18)-C(26)-C(25)	114,4(3)
C(18)-N(7)-C(19)	109,0(3)	C(11)-C(12)-N(4)	106,8(4)	C(18)-C(26)-C(27)	105,3(3)
C(18)-N(7)-C(17)	110,0(3)	N(3)-C(13)-N(4)	112,0(3)	C(25)-C(26)-C(27)	108,2(3)
C(19)-N(7)-C(17)	107,6(3)	N(3)-C(13)-C(25)	120,0(3)	C(18)-C(26)-C(24)	108,7(3)
C(18)-N(7)-Cu(1)	108,9(2)	N(4)-C(13)-C(25)	127,9(3)	C(25)-C(26)-C(24)	108,9(3)
C(19)-N(7)-Cu(1)	114,9(2)	C(15)-C(14)-N(6)	106,4(4)	C(27)-C(26)-C(24)	111,4(3)
C(17)-N(7)-Cu(1)	106,4(2)	C(14)-C(15)-N(5)	110,6(4)	O(4)-C(27)-O(3)	124,1(4)
C(25)-N(8)-C(22)	108,4(3)	N(5)-C(16)-N(6)	111,2(3)	O(4)-C(27)-C(26)	122,6(4)
C(25)-N(8)-C(23)	113,1(3)	N(5)-C(16)-C(23)	123,1(3)	O(3)-C(27)-C(26)	113,2(3)
C(22)-N(8)-C(23)	109,5(3)	N(6)-C(16)-C(23)	125,4(4)		

Tabelle 53: Kristallografische Daten des Komplexes [Cu18] (Re188m)

Identifikation	Re188m
Summenformel	C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₁₂ Cu
Molmasse	800,24g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	monoklin, p2(1)/n
Dimension der Elementarzellen	a = 10,498(5) Å α = 90° b = 18,939(9) Å β = 99,985(10)° c = 17,611(8) Å γ = 90°
Volumen	3448(3) Å ³
Z, berechnete Dichte	4, 1,541 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,711 mm ⁻¹
F(000)	1660
Kristallgröße	0,25 x 0,22 x 0,15 mm
Θ-Bereich	2,11 to 24,99°
Indexbereich	-11<=h<=12, -17<=k<=22, -20<=l<=20
Reflexion gemessen/unabhängig	16588/6050 [R(int) = 0,0957]
Θ-Vollständigkeit = 25,00	99,5%
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	6050/12/483
F ² -Anpassungstest	0,804
R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0658, wR2 = 0,1422
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,1760, wR2 = 0,1630
Restelektronendichte	0,884 und -0,389 e.Å ⁻³

Tabelle 54: Positionsparameter und Standardabweichung des Komplexes [Cu18]

	x	y	z	U (eq)
Cu(1)	2752(1)	9866(1)	1961(1)	51(1)
O(1)	3733(4)	11698(3)	4138(3)	63(1)
O(2)	4679(5)	10897(3)	4979(3)	70(2)
O(3)	6660(4)	10886(2)	3671(2)	53(1)
O(4)	7679(4)	9575(3)	2463(3)	64(2)
O(5)	7573(4)	9274(2)	3681(3)	59(1)
N(1)	2742(5)	10128(3)	859(3)	48(1)
N(2)	4106(4)	10637(3)	2180(3)	40(1)
N(3)	3488(4)	9469(3)	3038(3)	42(1)
N(4)	1419(5)	9122(3)	1913(3)	49(2)
N(5)	1472(5)	10407(3)	2795(3)	53(2)
N(6)	4193(5)	8835(3)	1747(3)	48(2)
C(1)	2328(6)	9758(4)	221(4)	56(2)
C(2)	2542(7)	9966(4)	-510(4)	63(2)
C(3)	3190(7)	10571(4)	-578(4)	65(2)

C(4)	3662(6)	10950(4)	79(4)	57(2)
C(5)	3425(6)	10718(4)	782(4)	45(2)
C(6)	3860(6)	11123(3)	1498(3)	47(2)
C(7)	4063(5)	11074(3)	2879(3)	42(2)
C(8)	4342(6)	10640(3)	3616(3)	40(2)
C(9)	3416(5)	10021(3)	3646(3)	40(2)
C(10)	2686(6)	8833(3)	3170(4)	49(2)
C(11)	1598(6)	8675(4)	2526(4)	45(2)
C(12)	801(7)	8124(4)	2580(4)	60(2)
C(13)	-229(7)	7989(4)	1988(5)	72(2)
C(14)	-438(7)	8451(4)	1359(5)	69(2)
C(15)	395(6)	9006(4)	1355(4)	58(2)
C(16)	4876(5)	9233(3)	3053(3)	39(2)
C(17)	5763(5)	9865(3)	2992(3)	39(2)
C(18)	5418(5)	10309(3)	2250(3)	41(2)
C(19)	3576(7)	12169(4)	4783(4)	80(3)
C(20)	4305(6)	11083(4)	4327(4)	47(2)
C(21)	5748(5)	10345(3)	3688(3)	40(2)
C(22)	7123(7)	9572(3)	3006(5)	51(2)
C(23)	8799(6)	8890(4)	3742(4)	78(3)
C(24)	258(7)	10675(4)	2670(5)	61(2)
C(25)	-401(7)	10831(4)	3244(6)	66(2)
C(26)	132(7)	10696(4)	3995(5)	75(2)
C(27)	1413(6)	10400(4)	4146(4)	59(2)
C(28)	2024(6)	10273(3)	3529(4)	43(2)
C(29)	4922(6)	8693(3)	2434(4)	44(2)
C(30)	5724(7)	8111(4)	2550(4)	65(2)
C(31)	5782(8)	7666(4)	1948(5)	76(2)
C(32)	5045(7)	7801(4)	1237(5)	68(2)
C(33)	4271(7)	8390(4)	1162(4)	56(2)
N(7)	7254(7)	11827(4)	1239(4)	88(2)
N(8)	7618(8)	12049(4)	5121(4)	86(2)
O(6)	6981(8)	11828(5)	1854(4)	210(5)
O(7)	8351(7)	11713(5)	1162(6)	209(5)
O(8)	6463(8)	11907(5)	692(4)	186(4)
O(9)	7804(10)	12417(4)	5656(4)	211(5)
O(10)	6876(9)	12203(4)	4579(5)	194(4)
O(11)	8063(7)	11459(4)	5138(3)	135(3)
O(12)	10538(9)	11391(5)	711(5)	206(4)

Tabelle 55: Bindungslängen [Å] des Komplexes [Cu18] und die Standardabweichung

Cu(1)-N(4)	1,976(5)	C(5)-C(6)	1,480(8)	C(26)-C(27)	1,438(9)
Cu(1)-N(1)	2,002(5)	C(7)-C(8)	1,522(8)	C(27)-C(28)	1,377(8)
Cu(1)-N(2)	2,028(5)	C(8)-C(20)	1,513(9)	C(29)-C(30)	1,380(8)
Cu(1)-N(3)	2,061(5)	C(8)-C(9)	1,530(8)	C(30)-C(31)	1,365(9)
Cu(1)-N(5)	2,386(6)	C(8)-C(21)	1,562(8)	C(31)-C(32)	1,377(9)
O(1)-C(20)	1,325(7)	C(9)-C(28)	1,516(8)	C(32)-C(33)	1,374(9)
O(1)-C(19)	1,476(7)	C(10)-C(11)	1,495(8)	N(7)-O(8)	1,167(7)
O(2)-C(20)	1,199(7)	C(11)-C(12)	1,351(8)	N(7)-O(6)	1,168(7)
O(3)-C(21)	1,406(7)	C(12)-C(13)	1,389(8)	N(7)-O(7)	1,203(7)
O(4)-C(22)	1,204(8)	N(6)-C(29)	1,342(7)	N(8)-O(10)	1,159(6)
O(5)-C(22)	1,326(7)	N(6)-C(33)	1,345(8)	N(8)-O(9)	1,161(7)
O(5)-C(23)	1,465(7)	C(1)-C(2)	1,401(9)	N(8)-O(11)	1,209(7)
N(1)-C(1)	1,332(8)	C(2)-C(3)	1,348(9)		

N(1)-C(5)	1,347(8)	C(3)-C(4)	1,378(9)
N(2)-C(7)	1,490(7)	C(4)-C(5)	1,377(8)
N(2)-C(18)	1,496(7)	C(13)-C(14)	1,399(10)
N(2)-C(6)	1,500(7)	C(14)-C(15)	1,368(9)
N(3)-C(9)	1,508(7)	C(16)-C(29)	1,502(8)
N(3)-C(10)	1,510(7)	C(16)-C(17)	1,531(8)
N(3)-C(16)	1,520(7)	C(17)-C(22)	1,528(8)
N(4)-C(15)	1,343(7)	C(17)-C(21)	1,528(8)
N(4)-C(11)	1,359(8)	C(17)-C(18)	1,544(8)
N(5)-C(28)	1,346(7)	C(24)-C(25)	1,353(9)
N(5)-C(24)	1,354(8)	C(25)-C(26)	1,368(9)

Tabelle 56: Bindungswinkel [°] des Komplexes [Cu18] und die Standardabweichung

N(4)-Cu(1)-N(1)	104,5(2)	C(29)-N(6)-C(33)	117,6(6)	C(22)-C(17)-C(18)	107,0(5)
N(4)-Cu(1)-N(2)	171,5(2)	N(1)-C(1)-C(2)	123,2(7)	C(21)-C(17)-C(18)	108,7(5)
N(1)-Cu(1)-N(2)	83,7(2)	C(3)-C(2)-C(1)	118,9(7)	C(16)-C(17)-C(18)	115,3(5)
N(4)-Cu(1)-N(3)	86,0(2)	C(2)-C(3)-C(4)	118,8(7)	N(2)-C(18)-C(17)	112,0(5)
N(1)-Cu(1)-N(3)	157,0(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119,6(7)	O(2)-C(20)-O(1)	123,9(7)
N(2)-Cu(1)-N(3)	87,09(19)	N(1)-C(5)-C(4)	122,6(6)	O(2)-C(20)-C(8)	125,2(6)
N(4)-Cu(1)-N(5)	82,1(2)	N(1)-C(5)-C(6)	115,8(6)	O(1)-C(20)-C(8)	110,8(6)
N(1)-Cu(1)-N(5)	125,5(2)	C(4)-C(5)-C(6)	121,6(7)	O(3)-C(21)-C(17)	108,4(5)
N(2)-Cu(1)-N(5)	91,40(19)	C(5)-C(6)-N(2)	110,4(5)	O(3)-C(21)-C(8)	112,0(5)
N(3)-Cu(1)-N(5)	75,65(19)	N(2)-C(7)-C(8)	112,1(5)	C(17)-C(21)-C(8)	106,9(5)
C(20)-O(1)-C(19)	116,3(5)	C(20)-C(8)-C(7)	112,2(5)	O(4)-C(22)-O(5)	124,6(7)
C(22)-O(5)-C(23)	116,7(6)	C(20)-C(8)-C(9)	106,8(5)	O(4)-C(22)-C(17)	124,5(6)
C(1)-N(1)-C(5)	116,9(6)	C(7)-C(8)-C(9)	114,4(5)	O(5)-C(22)-C(17)	110,8(6)
C(1)-N(1)-Cu(1)	129,4(5)	C(20)-C(8)-C(21)	106,9(5)	C(25)-C(24)-N(5)	123,3(7)
C(5)-N(1)-Cu(1)	113,0(4)	C(7)-C(8)-C(21)	107,5(5)	C(24)-C(25)-C(26)	120,3(7)
C(7)-N(2)-C(18)	108,8(4)	C(9)-C(8)-C(21)	108,7(5)	C(25)-C(26)-C(27)	117,7(7)
C(7)-N(2)-C(6)	107,1(5)	N(3)-C(9)-C(28)	106,7(4)	C(28)-C(27)-C(26)	118,1(7)
C(18)-N(2)-C(6)	110,4(5)	N(3)-C(9)-C(8)	113,4(5)	N(5)-C(28)-C(27)	122,9(6)
C(7)-N(2)-Cu(1)	115,9(4)	C(28)-C(9)-C(8)	111,0(5)	N(5)-C(28)-C(9)	115,7(6)
C(18)-N(2)-Cu(1)	108,7(4)	C(11)-C(10)-N(3)	114,5(5)	C(27)-C(28)-C(9)	121,2(6)
C(6)-N(2)-Cu(1)	105,8(3)	C(12)-C(11)-N(4)	122,4(6)	N(6)-C(29)-C(30)	122,2(6)
C(9)-N(3)-C(10)	110,2(5)	C(12)-C(11)-C(10)	120,2(7)	N(6)-C(29)-C(16)	115,6(6)
C(9)-N(3)-C(16)	110,9(4)	N(4)-C(11)-C(10)	117,4(6)	C(30)-C(29)-C(16)	122,1(6)
C(10)-N(3)-C(16)	108,8(5)	C(11)-C(12)-C(13)	120,1(7)	C(31)-C(30)-C(29)	119,1(7)
C(9)-N(3)-Cu(1)	110,0(4)	C(12)-C(13)-C(14)	118,3(7)	C(30)-C(31)-C(32)	119,9(7)
C(10)-N(3)-Cu(1)	107,6(3)	C(15)-C(14)-C(13)	118,1(7)	C(33)-C(32)-C(31)	118,0(7)
C(16)-N(3)-Cu(1)	109,2(4)	N(4)-C(15)-C(14)	123,7(7)	N(6)-C(33)-C(32)	123,3(7)
C(15)-N(4)-C(11)	117,4(6)	C(29)-C(16)-N(3)	109,8(5)	O(8)-N(7)-O(6)	120,8(7)
C(15)-N(4)-Cu(1)	128,3(5)	C(29)-C(16)-C(17)	112,6(5)	O(8)-N(7)-O(7)	119,2(7)
C(11)-N(4)-Cu(1)	114,2(4)	N(3)-C(16)-C(17)	111,3(5)	O(6)-N(7)-O(7)	119,9(7)
C(28)-N(5)-C(24)	117,6(6)	C(22)-C(17)-C(21)	110,1(5)	O(10)-N(8)-O(9)	120,7(7)
C(28)-N(5)-Cu(1)	108,4(4)	C(22)-C(17)-C(16)	107,1(5)	O(10)-N(8)-O(11)	117,1(6)
C(24)-N(5)-Cu(1)	132,5(5)	C(21)-C(17)-C(16)	108,5(5)	O(9)-N(8)-O(11)	121,6(7)

Tabelle 57: Kristallografische Daten des Komplexes [Cu²²]

Identifikation	Ro14
Summenformel	C ₃₁ H ₃₄ N ₈ O ₁₃ Cu
Molmasse	790,20 g/mol
Temperatur	273(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	triklin, p-1
Dimension der Elementarzellen	a = 9,174(10) Å α = 90,488(16)° b = 13,137(15) Å β = 96,670(17)° c = 13,914(16) Å γ = 91,223(14)°
Volumen	1665(3) Å ³
Z, berechnete Dichte	2, 1,576 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0,737 mm ⁻¹
F(000)	818
Kristallgröße	0,03 x 0,026 x 0,02 mm
Θ-Bereich	1,55 to 28,75°
Indexbereich	-6<=h<=12, -17<=k<=17, -18<=l<=18
Reflexion gemessen/unabhängig	12428/8499 [R(int) = 0,0955]
Θ-Vollständigkeit = 28,75	98,3%
Absorptions Korrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0,29625 und 0,23611
Verfeinerte Methode	Methode der kleinsten Quadrate (F ²)
Daten/Einschränkung/Parameter	8499/18/476
F ² -Anpassungstest	0,658
R Indizes [I>2σ(I)]	R1 = 0,0715, wR2 = 0,1463
R Indizes (aller Daten)	R1 = 0,2947, wR2 = 0,1822
Restelektronendichte	0,806 und -0,615 e.Å ⁻¹

Tabelle 58: Positionsparameter und Standardabweichung des Komplexes [Cu²²]

	x	y	z	U (eq)
Cu(1)	6252(1)	7185(1)	7783(1)	55(1)
O(1)	3436(4)	10470(3)	7447(3)	52(1)
O(3)	6494(5)	11038(3)	9002(4)	68(2)
O(4)	6767(5)	11404(3)	7484(3)	63(1)
O(5)	1359(7)	8623(5)	6115(5)	113(2)
O(6)	2748(5)	9532(4)	5207(4)	81(2)
N(1)	6522(5)	8284(4)	6763(3)	34(1)
N(2)	4776(5)	8125(4)	8282(3)	38(1)
N(3)	7872(5)	6458(4)	7263(4)	37(1)
N(4)	8209(5)	8183(4)	8521(4)	38(1)
N(5)	5189(6)	6084(4)	8445(4)	45(1)
N(6)	4636(5)	6601(4)	6252(4)	40(1)
C(1)	7047(6)	9256(4)	7276(4)	35(2)

C(2)	5838(6)	9779(4)	7775(4)	34(2)
C(3)	5357(6)	9177(4)	8609(4)	37(2)
C(4)	3526(6)	8249(5)	7518(4)	41(2)
C(5)	3938(6)	8864(5)	6673(4)	39(2)
C(6)	5120(6)	8413(4)	6111(4)	38(2)
C(7)	4500(6)	9941(4)	7025(4)	39(2)
C(8)	7702(7)	7919(4)	6179(4)	39(2)
C(9)	8384(6)	6942(4)	6518(5)	35(2)
C(10)	8590(8)	5631(5)	7622(5)	54(2)
C(11)	9705(8)	5211(5)	7224(6)	65(2)
C(12)	10185(8)	5663(6)	6426(7)	77(3)
C(13)	9517(8)	6546(5)	6073(6)	63(2)
C(14)	8343(7)	9034(5)	8013(4)	38(2)
C(15)	9278(7)	7986(5)	9235(4)	44(2)
C(16)	10472(8)	8602(6)	9468(5)	52(2)
C(17)	10631(7)	9485(6)	8948(5)	53(2)
C(18)	9547(7)	9691(5)	8192(5)	49(2)
C(19)	6406(7)	10810(5)	8159(5)	42(2)
C(21)	4303(7)	7614(5)	9134(5)	49(2)
C(22)	4167(7)	6488(5)	8963(5)	46(2)
C(23)	5167(8)	5087(6)	8324(5)	61(2)
C(24)	4134(11)	4439(6)	8685(6)	82(3)
C(25)	3100(10)	4838(8)	9181(6)	84(3)
C(26)	3099(8)	5868(7)	9323(5)	69(2)
C(27)	2498(10)	8959(7)	5994(6)	69(2)
C(29)	4588(7)	7395(5)	5646(5)	40(2)
C(30)	3995(7)	5723(5)	5885(5)	46(2)
C(31)	3354(7)	5591(6)	4952(6)	54(2)
C(32)	3391(8)	6411(6)	4354(5)	66(2)
C(33)	4004(7)	7335(6)	4708(5)	54(2)
N(7)	9054(7)	13128(5)	8532(5)	65(2)
N(8)	2669(11)	12795(7)	6469(7)	176(2)
O(7)	7759(6)	13203(3)	8183(4)	80(2)
O(8)	9601(6)	13746(4)	9147(4)	83(2)
O(9)	9777(6)	12419(5)	8260(5)	104(2)
O(13)	12860(7)	11887(5)	9097(4)	96(2)
O(14)	330(11)	8853(13)	3908(7)	281(7)
O(12)	2365(9)	11927(5)	6231(6)	176(2)
O(11)	2085(9)	13515(6)	6160(6)	176(2)
O(10)	3859(9)	12943(6)	7018(6)	176(2)

Tabelle 59: Bindungslängen [Å] des Komplexes [Cu₂₂] und die Standardabweichung

Cu(1)-N(3)	1,986(5)	N(5)-C(23)	1,319(8)	C(15)-C(16)	1,355(8)
Cu(1)-N(5)	2,016(5)	N(5)-C(22)	1,360(8)	C(16)-C(17)	1,387(9)
Cu(1)-N(2)	2,028(5)	N(6)-C(29)	1,344(7)	C(17)-C(18)	1,394(9)
Cu(1)-N(1)	2,064(5)	N(6)-C(30)	1,353(7)	C(21)-C(22)	1,497(8)
Cu(1)-N(4)	2,333(5)	C(1)-C(14)	1,512(8)	C(22)-C(26)	1,400(9)
O(1)-C(7)	1,392(6)	C(1)-C(2)	1,544(8)	C(23)-C(24)	1,400(10)
O(3)-C(19)	1,201(7)	C(2)-C(19)	1,511(8)	C(24)-C(25)	1,348(11)
O(4)-C(19)	1,293(7)	C(2)-C(3)	1,512(8)	C(25)-C(26)	1,365(11)
O(5)-C(27)	1,157(9)	C(2)-C(7)	1,535(8)	C(29)-C(33)	1,353(8)
O(6)-C(27)	1,372(9)	C(4)-C(5)	1,511(8)	C(30)-C(31)	1,370(9)
N(1)-C(6)	1,499(7)	C(5)-C(6)	1,536(8)	C(31)-C(32)	1,367(9)
N(1)-C(1)	1,501(7)	C(5)-C(27)	1,541(10)	C(32)-C(33)	1,389(9)

N(1)-C(8)	1,510(6)	C(5)-C(7)	1,552(8)	N(7)-O(8)	1,231(6)
N(2)-C(21)	1,471(7)	C(6)-C(29)	1,526(8)	N(7)-O(9)	1,236(6)
N(2)-C(4)	1,483(7)	C(8)-C(9)	1,496(8)	N(7)-O(7)	1,237(6)
N(2)-C(3)	1,518(7)	C(9)-C(13)	1,379(8)	N(8)-O(11)	1,158(8)
N(3)-C(9)	1,345(7)	C(10)-C(11)	1,345(8)	N(8)-O(12)	1,203(8)
N(3)-C(10)	1,352(8)	C(11)-C(12)	1,375(9)	N(8)-O(10)	1,269(8)
N(4)-C(14)	1,339(7)	C(12)-C(13)	1,391(9)		
N(4)-C(15)	1,344(7)	C(14)-C(18)	1,385(8)		

Tabelle 60: Bindungswinkel [°] des Komplexes [Cu²²] und die Standardabweichung

N(3)-Cu(1)-N(5)	103,7(2)	N(1)-C(1)-C(2)	112,9(5)	N(4)-C(15)-C(16)	123,6(6)
N(3)-Cu(1)-N(2)	171,2(2)	C(14)-C(1)-C(2)	110,0(5)	C(15)-C(16)-C(17)	119,4(7)
N(5)-Cu(1)-N(2)	84,6(2)	C(19)-C(2)-C(3)	108,1(5)	C(16)-C(17)-C(18)	117,8(7)
N(3)-Cu(1)-N(1)	86,6(2)	C(19)-C(2)-C(7)	108,2(5)	C(14)-C(18)-C(17)	119,3(7)
N(5)-Cu(1)-N(1)	156,5(2)	C(3)-C(2)-C(7)	108,9(5)	O(3)-C(19)-O(4)	124,7(6)
N(2)-Cu(1)-N(1)	86,5(2)	C(19)-C(2)-C(1)	109,1(5)	O(3)-C(19)-C(2)	122,6(6)
N(3)-Cu(1)-N(4)	81,81(19)	C(3)-C(2)-C(1)	113,3(5)	O(4)-C(19)-C(2)	112,6(6)
N(5)-Cu(1)-N(4)	124,9(2)	C(7)-C(2)-C(1)	109,1(5)	N(2)-C(21)-C(22)	110,4(5)
N(2)-Cu(1)-N(4)	91,3(2)	C(2)-C(3)-N(2)	111,4(4)	N(5)-C(22)-C(26)	121,0(6)
N(1)-Cu(1)-N(4)	77,0(2)	N(2)-C(4)-C(5)	112,8(5)	N(5)-C(22)-C(21)	115,4(6)
C(6)-N(1)-C(1)	112,3(4)	C(4)-C(5)-C(6)	116,1(5)	C(26)-C(22)-C(21)	123,6(7)
C(6)-N(1)-C(8)	109,7(4)	C(4)-C(5)-C(27)	105,0(6)	N(5)-C(23)-C(24)	123,1(7)
C(1)-N(1)-C(8)	108,8(4)	C(6)-C(5)-C(27)	109,5(5)	C(25)-C(24)-C(23)	119,4(8)
C(6)-N(1)-Cu(1)	110,4(4)	C(4)-C(5)-C(7)	110,0(5)	C(24)-C(25)-C(26)	118,8(8)
C(1)-N(1)-Cu(1)	108,7(3)	C(6)-C(5)-C(7)	106,9(5)	C(25)-C(26)-C(22)	120,0(7)
C(8)-N(1)-Cu(1)	106,9(3)	C(27)-C(5)-C(7)	109,2(5)	O(5)-C(27)-O(6)	123,7(8)
C(21)-N(2)-C(4)	111,3(5)	N(1)-C(6)-C(29)	110,4(5)	O(5)-C(27)-C(5)	126,7(9)
C(21)-N(2)-C(3)	107,3(4)	N(1)-C(6)-C(5)	110,6(5)	O(6)-C(27)-C(5)	109,6(8)
C(4)-N(2)-C(3)	108,0(5)	C(29)-C(6)-C(5)	110,4(5)	N(6)-C(29)-C(33)	123,6(6)
C(21)-N(2)-Cu(1)	105,3(4)	O(1)-C(7)-C(2)	110,0(5)	N(6)-C(29)-C(6)	115,2(6)
C(4)-N(2)-Cu(1)	109,1(3)	O(1)-C(7)-C(5)	111,7(5)	C(33)-C(29)-C(6)	121,0(6)
C(3)-N(2)-Cu(1)	115,8(3)	C(2)-C(7)-C(5)	106,2(5)	N(6)-C(30)-C(31)	124,7(7)
C(9)-N(3)-C(10)	118,1(5)	C(9)-C(8)-N(1)	114,5(5)	C(32)-C(31)-C(30)	116,9(7)
C(9)-N(3)-Cu(1)	113,0(4)	N(3)-C(9)-C(13)	120,8(6)	C(31)-C(32)-C(33)	120,3(7)
C(10)-N(3)-Cu(1)	128,4(5)	N(3)-C(9)-C(8)	118,9(5)	C(29)-C(33)-C(32)	118,4(7)
C(14)-N(4)-C(15)	117,8(6)	C(13)-C(9)-C(8)	120,4(6)	O(8)-N(7)-O(9)	121,0(6)
C(14)-N(4)-Cu(1)	109,6(4)	C(11)-C(10)-N(3)	123,6(7)	O(8)-N(7)-O(7)	120,1(6)
C(15)-N(4)-Cu(1)	131,8(4)	C(10)-C(11)-C(12)	118,7(7)	O(9)-N(7)-O(7)	119,0(6)
C(23)-N(5)-C(22)	117,6(6)	C(11)-C(12)-C(13)	118,8(7)	O(11)-N(8)-O(12)	126,6(9)
C(23)-N(5)-Cu(1)	130,4(5)	C(9)-C(13)-C(12)	119,6(7)	O(11)-N(8)-O(10)	116,4(8)
C(22)-N(5)-Cu(1)	110,9(4)	N(4)-C(14)-C(18)	122,2(6)	O(12)-N(8)-O(10)	116,3(8)
C(29)-N(6)-C(30)	116,1(6)	N(4)-C(14)-C(1)	115,1(6)		
N(1)-C(1)-C(14)	109,0(5)	C(18)-C(14)-C(1)	122,6(6)		

7.3 Bioverteilungsdaten

Tabelle 61: Bioverteilungsdaten der Verbindung [$^{64}\text{CuCl}_2$] in verschiedenen Organen von Wistar-Ratten als SUV

Präparat	$^{64}\text{CuCl}_2$	
	5 min	60 min
Gewicht	169,62 ± 14,80 (4)	180,95 ± 7,56 (4)
Blut	1,42 ± 0,21 (4)	0,88 ± 0,09 (4)
Braunes Fettgewebe	0,84 ± 0,12 (4)	0,81 ± 0,05 (4)
Haar und Haut	1,11 ± 0,15 (4)	1,41 ± 0,13 (4)
Hirn	0,08 ± 0,01 (4)	0,07 ± 0,00 (4)
Pankreas	0,62 ± 0,07 (4)	0,81 ± 0,07 (4)
Milz	0,43 ± 0,02 (4)	0,51 ± 0,06 (4)
Nebennieren	1,21 ± 0,44 (4)	0,83 ± 0,07 (4)
Nieren	10,53 ± 0,82 (4)	12,12 ± 0,99 (4)
Muskel	0,34 ± 0,03 (4)	0,29 ± 0,04 (4)
Herz	0,72 ± 0,10 (4)	0,52 ± 0,04 (4)
Lunge	1,42 ± 0,12 (4)	1,00 ± 0,07 (4)
Leber	3,75 ± 0,18 (4)	2,65 ± 0,16 (4)
Femur	0,85 ± 0,11 (4)	0,81 ± 0,03 (4)
Hoden	0,25 ± 0,02 (4)	0,61 ± 0,11 (4)

Tabelle 62: Bioverteilungsdaten der Verbindung [$^{64}\text{Cu22}$] in verschiedenen Organen von Wistar-Ratten als SUV

Präparat	$^{64}\text{Cu22}$	
	5 min	60 min
Gewicht	211,45 ± 18,04 (4)	193,60 ± 12,5 (4)
Blut	1,92 ± 0,34 (4)	0,92 ± 0,07 (4)
Braunes Fettgewebe	0,70 ± 0,12 (4)	0,63 ± 0,02 (4)
Haar und Haut	1,04 ± 0,04 (4)	1,22 ± 0,10 (4)
Hirn	0,08 ± 0,01 (4)	0,06 ± 0,01 (4)
Pankreas	0,63 ± 0,05 (4)	0,71 ± 0,14 (4)
Milz	0,50 ± 0,05 (4)	0,43 ± 0,02 (4)
Nebennieren	0,97 ± 0,11 (4)	0,69 ± 0,07 (4)
Nieren	7,94 ± 0,47 (4)	12,72 ± 1,62 (4)
Muskel	0,28 ± 0,02 (4)	0,34 ± 0,19 (4)
Herz	0,75 ± 0,10 (4)	0,56 ± 0,07 (4)
Lunge	1,48 ± 0,20 (4)	1,02 ± 0,03 (4)
Leber	3,66 ± 0,17 (4)	2,75 ± 0,09 (4)
Femur	0,71 ± 0,07 (4)	0,73 ± 0,01 (4)
Hoden	0,18 ± 0,01 (4)	0,43 ± 0,05 (4)

Tabelle 63: Bioverteilungsdaten der Verbindung [$^{64}\text{Cu}31$] in verschiedenen Organen von Wistar-Ratten als SUV

Präparat	[$^{64}\text{Cu}31$]	
	5 min	60 min
Gewicht	226,23 ± 12,82 (4)	195,81 ± 20,56 (4)
Blut	2,09 ± 0,18 (4)	0,28 ± 0,02 (4)
Braunes Fettgewebe	0,63 ± 0,02 (4)	0,15 ± 0,02 (4)
Haar und Haut	1,10 ± 0,05 (4)	0,51 ± 0,37 (4)
Hirn	0,09 ± 0,01 (4)	0,02 ± 0,00 (4)
Pankreas	0,68 ± 0,04 (4)	0,31 ± 0,02 (4)
Milz	0,70 ± 0,02 (4)	0,32 ± 0,03 (4)
Nebennieren	1,04 ± 0,60 (4)	0,27 ± 0,16 (4)
Nieren	12,80 ± 2,35 (4)	6,06 ± 2,69 (4)
Muskel	0,49 ± 0,05 (4)	0,15 ± 0,05 (4)
Herz	0,98 ± 0,03 (4)	0,19 ± 0,02 (4)
Lunge	1,51 ± 0,12 (4)	0,50 ± 0,07 (4)
Leber	1,70 ± 0,13 (4)	1,20 ± 0,27 (4)
Femur	0,71 ± 0,03 (4)	0,25 ± 0,03 (4)
Hoden	0,22 ± 0,01 (4)	0,14 ± 0,02 (4)

Tabelle 64: Gemessene Radioaktivität des Tumor/Blut-Verhältnisses der Verbindung [$^{64}\text{Cu}31$]

Zeit (s)		Zeit (s)	
5	0,26 ± 0,52	195	1,32 ± 0,51
15	0,32 ± 0,64	225	1,43 ± 0,79
25	0,07 ± 0,13	255	1,77 ± 0,54
35	3,50 ± 4,38	285	1,79 ± 0,35
45	1,44 ± 1,17	330	1,85 ± 0,62
55	1,04 ± 1,03	390	2,06 ± 0,85
65	0,85 ± 0,59	450	2,02 ± 0,60
75	1,41 ± 0,97	510	1,84 ± 0,86
85	0,87 ± 0,65	570	2,38 ± 0,60
95	0,86 ± 0,27	750	2,50 ± 0,90
105	0,91 ± 0,42	1050	2,15 ± 0,72
115	1,41 ± 0,77	1350	2,13 ± 0,70
125	1,09 ± 0,89	1650	2,49 ± 0,66
135	1,51 ± 0,75	2100	2,62 ± 0,85
145	1,14 ± 0,57	2700	2,81 ± 1,06
165	1,23 ± 0,60	3299	2,87 ± 1,24

Tabelle 65: Bioverteilungsdaten der Verbindung [^{64}Cu 31] in verschiedenen Organen von PC3-Tumor-Mäusen als SUV

Präparat	[^{64}Cu 31]			
	Tier 1		Tier 2	
	5 min	60 min	5 min	60 min
Gewicht	25,59	22,30	25,59	22,30
Blut	11,86	1,57	3,04	0,35
Braunes Fettgewebe	7,87	1,95	2,01	0,43
Haar und Haut	5,00	1,28	1,28	0,29
Hirn	0,42	0,09	0,11	0,02
Pankreas	2,93	1,70	0,75	0,38
Milz	0,85	2,12	0,22	0,47
Nebennieren	5,41	1,91	1,39	0,42
Nieren	4,18	6,08	1,07	1,36
Muskel	1,87	0,40	0,48	0,09
Herz	8,30	0,78	2,12	0,17
Lunge	7,87	1,82	2,01	0,41
Leber	7,78	2,29	1,99	0,51
Femur	3,41	0,94	0,87	0,17
Hoden	0,94	0,64	0,24	0,14
Tumor	1,50	1,04	0,38	0,23

Publikationen/ Beiträge zu Fachkonferenzen

Patent

P. Comba, S. Juran, M. Kerscher, H.-J. Pietzsch, H. Spies, H. Stephan. Radioaktive Metallkomplexe von Chelatbildnern und deren Verwendung für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung der Metallkomplexe. *Patentanmeldung DE 10 2004 062 568.B3* **2006**.

Publikationen

S. Juran, H. Stephan, J. Steinbach, G. Geipel, G. Bernhard; Formation of stable Copper(II)-Complexes with Hexadentate Bispidine Ligands. Annual Report **2005**, Institut für Radiopharmazie, FZR-449, 30.

S. Juran, R. Schubert, H. Stephan, W. Kraus; Entwicklung neuer Chelatsysteme für nuklearmedizinische Anwendungen. *Wiss. Beitr. FH Lausitz*, V. Ausgabe, **2006**, 190-194.

H. Stephan, S. Juran, M. Walther, J. Steinbach, K. Born, P. Comba; Synthesis, characterization and evaluation of novel chelating agents for copper radionuclides in „*Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*“, U. Mazzi (Ed.), SGE Editoriali, Padova, Italy, **2006**, 7, 219-222.

H. Stephan, S. Juran, B. Antonioli, K. Gloe, K. Gloe; Extraction Methods in *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, C. Schalley (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 79-103.

G. Gasser, L. Tijoe, B. Graham, M. J. Belousoff, S. Juran, M. Walther, J.-U. Künstler, R. Bergmann, H. Stephan, L. Spiccia; Synthesis, copper(II) complexation, Cu-64-labeling, and bioconjugation of a new bis(2-pyridylmethyl) derivative of 1,4,7-triazacyclononane *Bioconj. Chem.* **2008**, 19 (3), 719-730.

H. Stephan, S. Juran, G. Geipel, G. Bernhard, P. Comba, K. Born, U. Hahn, N. Werner, F. Vögtle; Hydrophilic Oxybathophenanthroline Dendrons: Synthesis and Copper(II) Complexation. *New J. Chem.* **2008**, akzeptiert.

S. Juran, M. Walther, H. Stephan, R. Bergmann, J. Steinbach, W. Kraus, F. Emmerling, P. Comba; Hexadentate Bispidines: New Versatile Bifunctional Chelating Agents for Copper Radionuclides. *Bioconj. Chem.* **2008**, akzeptiert.

Poster

R. Schubert, S. Juran, H. Stephan, G. Geipel, P. Comba, M. Kerscher, W. Kraus: Hexadentate bispidine ligands with pyridine and imidazole groups, *2nd SUPRAPHONE Meeting*, **05.-07.05.2005**, Dresden, Deutschland.

S. Juran, H. Stephan, R. Schubert, G. Geipel, W. Kraus, M. Jakob, M. Kerscher, P. Comba: Synthese und Komplexbildungseigenschaften neuer sechszähliger Bispidin-Derivate mit Pyridin- und Imidazolgruppen *GDCh-Jahrestagung*, **11.-14.09.2005**, Düsseldorf, Deutschland.

Beitrag zu Proceeding: Chemie schafft neue Strukturen, Kurzreferate, 535.

W. Kraus, S. Juran, F. Emmerling, H. Stephan: Strukturelle Charakterisierung neuer Bispidin-Derivate und ihrer Kupfer(II)-Komplexe, *14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kristallografie*, **03.-06.04.2006**, Freiburg, Deutschland.

Abstract in Zeitschrift für Kristallografie **2006** (24), Suppl., 105.

S. Juran, W. Kraus, J. Steinbach, H. Stephan, M. Walther: Towards highly stable complexes of copper radionuclides with bispidines, *1. European Chemistry Congress, European Association for Chemical and Molecular Sciences*, **27.-31.08.2006**, Budapest, Ungarn.

Beitrag zu Proceeding: 1. European Chemistry Congress, 362.

S. Juran, M. Matterna, H. Stephan, W. Kraus, F. Emmerling: Supramolekulare Netzwerke auf der Basis von Kupfer(II)-Bispidin-Komplexen, *15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kristallografie*, **05.-09.03.2007**, Bremen, Deutschland.

S. Juran, M. Walther, H. Stephan, J. Steinbach, K. Born, P. Comba, W. Kraus, F. Emmerling: Bispidines as a new class of chelating agents for copper radionuclides, *17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, **30.04.-04.-05.2007**, Aachen, Deutschland.

Abstract in J. Labelled Compd. Radiopharm. **2007** (50) Suppl. 1, S230.

G. Gasser, L. Tijoe, M. J. Belousoff, L. Spiccia, B. Graham, S. Juran, M. Walther, J.-U. Künstler, R. Bergmann, H. Stephan: A bis(2-pyridylmethyl) derivative of 1,4,7-triazacyclononane as highly hydrophilic chelation agent for copper, *17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, **30.04.-04.-05.2007**, Aachen, Deutschland.

Abstract in J. Labelled Compd. Radiopharm. **2007** (50) Suppl. 1, S234.

H. Stephan, S. Juran, G. Geipel, U. Hahn, N. Werner, F. Vögtle: Copper(II)-mediated self-assembling of hydrophilic oxybathophenanthroline dendrons, *Templates in Chemistry and Beyond*, **13.-14.09.2007**, Bonn, Deutschland.

Vorträge

S. Juran: Synthesis and characterization of novel bispidine derivatives and their copper(II) complexes, *2nd SUPRAPHONE Meeting*, **05.-07.05.2005**, Dresden, Deutschland.

S. Juran, R. Schubert, J. Steinbach, H. Stephan, W. Kraus: Synthese und Charakterisierung neuer sechszähliger 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate und ihrer Kupfer(II)-Komplexe, *13. Arbeitstreffen der AG-Radiochemie/Radiopharmazie*, **06.-08.10.2005**, Seefeld, Österreich.

Preis für den besten Kurzvortrag.

H. Stephan, S. Juran: Entwicklung von Radiometallverbindungen für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie, Institutskolloquium, *Universität Heidelberg, Institut für Anorganische Chemie*, **24.10.2005**, Heidelberg, Deutschland (eingeladener Vortrag).

S. Juran: Koordinationschemische Aspekte bei der Entwicklung neuer Chelatsysteme für nuklearmedizinische Anwendungen, *Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung*, **21.04.2006**, Berlin, Deutschland (eingeladener Vortrag).

S. Juran: Novel investigations towards bispidine ligands, *3rd Supraphone Meeting*, **04.-06.05.2006**, Lissabon, Portugal.

H. Stephan, S. Juran, F. Emmerling, W. Kraus: Synthesis and structural aspects of pyridine- and imidazole-functionalised bispidines, *37. International Conference on Coordination Chemistry*, **13.-18.08.2006**, Kapstadt, Südafrika

Abstract in 37. International Conference on Coordination Chemistry **2006** (51).

S. Juran: Untersuchungen zur in vitro Stabilität von Kupfer(II)-Komplexen sechszähliger Bispidinderivate, *SFB-624 Workshop "Affinität zu supramolekularen Templaten"*, Universität Bonn, **13.10.2006**, Bonn, Deutschland (eingeladener Vortrag).

S. Juran, M. Walther, H. Stephan, J. Steinbach: Bispidine - Ein neues Chelatsystem zur stabilen Bindung von Radiokupfernukliden, *45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin*, **25.-28.04.2007**, Hannover, Deutschland.
Abstract in *Nuklearmedizin* **2007** (46), A42.

M. Walther, S. Preusche, G. Gasser, L. Tjioe, B. Graham, L. Spiccia, S. Juran, J.-U. Künstler, H. Stephan, J. Steinbach: First results in ^{64}Cu -production and copper complexation by new ligands derived from bispidine and 1,4,7-triazacyclononane, *2nd International Conference on Radiopharmaceutical Therapy*, **03.-07.09.2007**, Ulaanbaatar, Mongolei.

S. Juran, M. Walther, H. Stephan, R. Bergmann, J. Steinbach, P. Comba: Entwicklung von radioaktiven Kupferkomplexen auf der Basis hexadentater Bispidin-Liganden, *Wissenschaftsforum Chemie*, **16.-19.09.2007**, Ulm, Deutschland.

S. Juran: Radiopharmaceutical Tools for Molecular Imaging and Therapy of Tumors, Institutskolloquium, *Monash-University, School of Chemistry*, **26.10.2007**, Melbourne, Australien.

Auslandsaufenthalt

DAAD-Stipendium: 08.10.-05.11.2007

Forschungsaufenthalt an der Monash-Universität, Melbourne, Australien

Thema: Synthese von Bispidin-PNA-Konjugaten

Forschungsgruppe: Prof. Leone Spiccia (Anorganische und Bioanorganische Chemie)

Danksagung

Herrn Prof. J. Steinbach danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die eingeräumten wissenschaftlichen Freiheiten sowie die freundliche Betreuung während meiner gesamten Promotionszeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Stephan für den Einstieg in die faszinierende Welt der Bispidin-Chemie, für seine fortwährende Unterstützung, Motivation und Diskussionsbereitschaft.

Mein Dank gebührt ebenfalls Herrn Prof. C. Hyna für die Betreuung der Promotionsarbeit seitens der Fachhochschule Lausitz.

Ich bedanke mich weiterhin bei Herrn Prof. P. Comba, Frau Dr. M. Kerscher und Frau Dr. K. Born für die gute Bispidin-Kooperation Heidelberg-Dresden und die Cyclovoltammetrie-Messungen.

Ferner gilt mein Dank Frau Dr. F. Emmerling und Herrn W. Kraus für die Lösung und Auswertung zahlreicher Röntgenkristallstrukturen.

Herrn Prof. L. Spiccia und seiner Arbeitsgruppe danke ich für den lehr- und abwechslungsreichen „Aussie“-Forschungsaufenthalt an der Monash-Universität in Melbourne, Australien.

Herrn Prof. R. Schibli und Herrn K. Zimmermann vom PSI-Villigen danke ich für die Bereitstellung des Radionuklids ^{67}Cu .

Herrn S. Preusche danke ich für die Produktion des Radionuklids ^{64}Cu .

Herrn Dr. M. Walther gebührt mein Dank für die zahlreich aufgenommenen NMR-Spektren sowie die Bereitstellung des Radionuklids ^{64}Cu . Weiterhin danke ich ihm für Hilfestellungen, Anregungen, Korrekturlesungen und seine Nervenstärke bei allen Fragen und Problemen rund um Bispidine und die fabelhafte Welt der Chemie.

Herrn Dr. R. Bergmann, Frau R. Herrlich und Frau A. Suhr danke ich für die Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen.

Frau H. Görner und P. Jährgig danke ich für die durchgeführten Elementaranalysen und Frau M. Matterna für die Aufnahme der Cyclovoltamogramme.

Den Praktikantinnen und Diplomandinnen S. Ereth, K. Götz, M. Matterna und R. Schubert spreche ich meinen Dank für die Beiträge zu diesem Manuskript aus. Ganz besonderer Dank gebührt R. Schubert, die durch ihre fleißige Zuarbeit und motivierte Arbeitseinstellung wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Meiner Labor- und Bürokollegin Frau K. Landrock danke ich für die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten, die wissenschaftliche Unterstützung bei der Bewältigung des Laboralltags und die Motivation in schwierigen Zeiten.

Ebenso danke ich Herrn Dr. J.-U. Künstler für seine fachlichen Hilfestellungen in allen Anliegen sowie die bereitgestellte Nervennahrung an schwierigen Tagen.

Ein großes Dankeschön gebührt ebenfalls Herrn Dr. S. Seifert für das Einbringen seines radiochemischen „Know-Hows“.

Ich bedanke mich weiterhin bei meinen Mitdoktoranden Alex, Anika, Björn, Christian, Christina, Eik, Franziska, Jörn, Lena, Susan H., Susan R., Lena und Tobias für die chemischen und nicht-chemischen Runden. An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Christian für das Korrekturlesen und die fruchtbaren Diskussionen bedanken.

Allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern des Institutes für Radiopharmazie danke ich für die gute Zusammenarbeit und eine angenehme Arbeitsatmosphäre.

Dem Deutschen Akademischen Auslandsdienst (DAAD) danke ich für die Bereitstellung des Kurzstipendiums.

Schließlich möchte ich den Menschen danken, ohne die dieser Schritt nicht möglich gewesen wäre: Meiner Familie und meiner besseren Hälfte Steve, die mich aufgefangen, motiviert, gestärkt, zum Ende hin ertragen und zu jederzeit unterstützt haben.

Eidesstattliche Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf – Institut für Radiopharmazie – in der Zeit von April 2005 bis Mai 2008 unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jörg Steinbach angefertigt.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden in der Fassung vom 16. April 2003 an.

Bisherige erfolglose Promotionsverfahren haben nicht stattgefunden.

Dresden, den 06. Juni 2008

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, den 06. Juni 2008